

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina Física y Rehabilitación**



**TESIS DOCTORAL**

**Sinoviortesis radiactiva en personas con hemofilia**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Hortensia de la Corte Rodríguez**

Directores:

**Luis Pablo Rodríguez Rodríguez  
E. Carlos Rodríguez Merchán**

**Madrid, 2011**

ISBN: 978-84-694-7130-2

© Hortensia de la Corte Rodríguez, 2011

# **SINOVIORTESIS RADIATIVA EN PERSONAS CON HEMOFILIA**

TESIS DOCTORAL

**HORTENSIA DE LA CORTE RODRÍGUEZ**

Licenciada en Medicina

## **Directores**

Profesor Dr. D. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez

Profesor Dr. D. E. Carlos Rodríguez Merchán

**Universidad Complutense de Madrid**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Medicina Física y**

**Rehabilitación**

**2011**



LUIS PABLO RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, CATEDRÁTICO- EMÉRITO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FÍSICA Y DE REHABILITACIÓN. HIDROLOGÍA MÉDICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

**INFORMA:** Que el trabajo de investigación realizado bajo mi dirección y asesoramiento por **D<sup>a</sup>. HORTENSIA DE LA CORTE RODRÍGUEZ**, que lleva por título: *SINOVIORTESIS RADIATIVA EN PERSONAS CON HEMOFILIA*, reúne los requisitos metodológicos y de innovación científica necesarios para poder ser defendido públicamente como Tesis Doctoral y optar al Grado de Doctor.

Madrid, 16 de Noviembre de 2010



EMERITO CARLOS RODRÍGUEZ MERCHÁN, especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología, Doctor en Medicina y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía (en Cirugía Ortopédica y Traumatología) de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICA

Que **D<sup>a</sup>. HORTENSIA DE LA CORTE RODRÍGUEZ**, Licenciada en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid, ha realizado la presente Tesis Doctoral en el Hospital Universitario La Paz de Madrid, bajo mi tutela y codirección.

Y para que conste firmo la presente en Madrid, a 16 de noviembre de 2010

Emérito Carlos Rodríguez Merchán



*a mis padres*





## MIS MÁS SINCEROS AGRADECIMIENTOS

- Al **Profesor Doctor Rodríguez Rodríguez**, por su dirección y ayuda incondicional para la realización de esta tesis.
- Al **Profesor Doctor Rodríguez-Merchán**, por sus enseñanzas, consejos y estrecha colaboración. Por haberme introducido en el mundo de la investigación y animarme a realizar este trabajo.
- A la **Doctora López-Cabarcos**, por iniciarme en la rehabilitación del paciente hemofílico, por su constante apoyo y estímulo para llevar a cabo este estudio.
- A muchos profesionales que trabajan a diario en la Unidad de Hemofilia del Hospital La Paz, con especial mención a los **doctores Quintana, Jiménez-Yuste, Romero y Coya**, por su aceptación y ayuda para la realización de este trabajo.
- A la **Doctora Vigil**, por su inagotable colaboración en la realización del análisis estadístico, que ha hecho posible la finalización de este trabajo.
- A mis **padres**, ejemplo de sacrificio, por el apoyo e ilusión mostrados a lo largo de estos años. Ellos han estimulado siempre mi interés por la formación médica.
- A mi **esposo**, por su comprensión y empuje para terminar lo propuesto.
- A todos los **compañeros y amigos** que me han animado a llevar a cabo esta Tesis.
- A los **pacientes** y sus familias, esperando que el avance científico continúe.



## Preámbulo

En las últimas décadas, los avances en el tratamiento de la hemofilia han mejorado el estado ortopédico y la integración sociolaboral de las personas con hemofilia, consiguiendo no sólo aumentar su esperanza de vida, sino también mejorar su calidad de vida.

La prevención eficaz de la discapacidad en las personas con hemofilia no fue posible hasta que se aseguró la disponibilidad de concentrados de factores de la coagulación y mediante su infusión se pudo mantener a estos pacientes en niveles plasmáticos hemostáticos seguros. Todos los tratamientos ortopédicos o de rehabilitación en hemofílicos exigen una estrecha coordinación con el hematólogo.

El uso de concentrados de factor de la coagulación deficitario persigue convertir a los pacientes con hemofilia grave en pacientes con hemofilia moderada, reduciendo así el número de hemartros y las consiguientes complicaciones articulares.

Aunque actualmente el régimen de tratamiento más aceptado para los pacientes con hemofilia es la profilaxis primaria y esta ha demostrado disminuir el riesgo de sangrados, todavía existen muchos pacientes que ya han desarrollado sinovitis crónica y artropatía hemofílica. Cuando inevitablemente el paciente desarrolla una sinovitis articular y presenta hemartros de repetición no controlables con el tratamiento hematológico, la sinoviortesis radiactiva ha demostrado reducir el número de sangrados articulares. Esta técnica, poco agresiva para el paciente y relativamente económica ha sido utilizada en la Unidad de Hemofilia del H.U. La Paz desde 1993, con resultados clínicos satisfactorios.

La puesta en marcha de la sinoviortesis radiactiva en dicha Unidad ha involucrado a pacientes, a sus familiares, a un equipo multidisciplinar de médicos y a otros profesionales del ámbito sanitario. Con este estudio pretendemos contribuir a valorar los beneficios que la sinoviortesis radiactiva ha aportado en relación a la sintomatología articular de las personas con hemofilia en nuestro entorno.

También deseamos acercar y extender esta técnica a las competencias del médico rehabilitador, formando parte del campo intervencionista, ya que es el especialista que debe valorar y tratar aquellos procesos patológicos músculo-esqueléticos con procedimientos no quirúrgicos. Esta función debe llevarse a cabo dentro de un equipo multidisciplinario, en el que el hematólogo y el cirujano ortopédico también son miembros fundamentales.

## ÍNDICE



	<b>Página</b>
<b>RESUMEN</b>	19
<b>1. ESTADO DEL ARTE</b>	23
1.1. HEMOFILIA: GENERALIDADES	23
1.2. CLASIFICACIÓN CLÍNICA	31
1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS GENERALES	33
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS MÚSCULO-ESQUELÉTICAS	35
1.4.1. Hemartros	36
1.4.2. Artropatía hemofílica: Sinovitis y Destrucción condral	38
1.4.3. Hematoma muscular y Pseudotumor hemofílico	53
1.4.4. Densidad mineral ósea	55
1.5. REHABILITACIÓN Y HEMOFILIA	58
1.5.1. Papel del Médico Rehabilitador en la hemofilia	58
1.5.2. Manifestaciones músculo-esqueléticas y actividad física	59
1.6. INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN MÚSCULO-ESQUELÉTICA	62
1.7. TÉCNICAS DE IMAGEN MÚSCULO-ESQUELÉTICAS	67
1.7.1. Radiología simple	67
1.7.2. Ultrasonografía	71
1.7.3. Resonancia magnética	73
1.8. TRATAMIENTO HEMATOLÓGICO DE LA HEMOFILIA	77
1.8.1. Recuerdo histórico	78
1.8.2. Tratamiento sustitutivo a demanda	80
1.8.3. Tratamiento sustitutivo profiláctico	81
1.8.4. Tratamiento domiciliario	88
1.8.5. Concentrados de factor	88
1.8.6. Efectos secundarios	89
1.8.7. Tratamientos hematológicos coadyuvantes	92
1.9. TRATAMIENTO DE LAS AFECCIONES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS DE LA HEMOFILIA	93
1.9.1. Tratamiento de los hemartros	93
1.9.2. Tratamiento de la sinovitis	96
1.9.3. Tratamiento de la destrucción condral	100
1.9.4. Tratamiento de los hematomas musculares	105
1.9.5. Tratamiento de los pseudotumores hemofílicos	106



	<b>Página</b>
1.10. SINOVIORTESIS RADIATIVA	106
1.10.1. Recuerdo histórico	107
1.10.2. Efectos de la sinoviortesis radiactiva	109
1.10.3. Riesgos biológicos	110
1.10.4. Indicaciones actuales	112
1.10.5. Cobertura hemostática	113
1.10.6. Elección del isótopo radiactivo	114
1.10.7. Procedimiento de inyección intra-articular	117
1.10.8. Complicaciones	119
1.10.9. Rehabilitación tras sinoviortesis radiactiva	120
1.10.10. Medicina basada en evidencia (MBE)	121
1.11. HEMOFILIA Y CALIDAD DE VIDA	122
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>	125
<b>3. MATERIAL Y MÉTODO</b>	129
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	132
3.2. PACIENTES	132
3.3. MÉTODO	133
3.3.1. Método de tratamiento	134
3.3.2. Método de recogida de datos y variables	138
3.3.3. Método de valoración de resultados	147
3.4. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES	152
<b>4. RESULTADOS</b>	155
4.1. DESCRIPTIVO DE LAS ARTICULACIONES	158
4.2. VALORACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA PRIMERA INYECCIÓN ARTICULAR DE SINOVIORTESIS RADIATIVA	165
4.3. VALORACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA SEGUNDA INYECCIÓN ARTICULAR DE SINOVIORTESIS RADIATIVA	174
4.4. VALORACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA TERCERA INYECCIÓN ARTICULAR DE SINOVIORTESIS RADIATIVA	180
4.5. ¿ES EL HEMARTROS LA VARIABLE MÁS DETERMINANTE?	183

	<b>Página</b>
4.6. VALORACIÓN DE LA MEJORÍA DE LAS VARIABLES ARTICULARES RESPECTO A LA INYECCIÓN PREVIA	192
4.7. ANÁLISIS EXPLORATORIO DE LAS VARIABLES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA EFECTIVIDAD DE LA PRIMERA INYECCIÓN DE SINOVIORTESIS RADIATIVA	194
4.8. ANÁLISIS EXPLORATORIO DE LAS VARIABLES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA EFECTIVIDAD DE LA SEGUNDA INYECCIÓN DE SINOVIORTESIS RADIATIVA	211
4.9. ANÁLISIS EXPLORATORIO DE LAS VARIABLES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA EFECTIVIDAD DE LA TERCERA INYECCIÓN DE SINOVIORTESIS RADIATIVA	222
4.10. VALORACIÓN DE LAS VARIABLES QUE PUEDEN RELACIONARSE CON EL NÚMERO TOTAL DE INYECCIONES DE RADIOISÓTOPO NECESARIAS	232
4.11. OTROS ANÁLISIS DE INTERÉS	236
<b>5. DISCUSIÓN</b>	241
<b>6. CONCLUSIONES</b>	281
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	285
<b>8. GLOSARIO DE ABREVIATURAS</b>	323



## RESUMEN

### SINOVIORTESIS RADIATIVA EN PERSONAS CON HEMOFILIA

**Introducción:** Los sangrados articulares (hemartros) recurrentes que los pacientes hemofílicos sufren desde la infancia acaban provocando, si no se minimizan mediante la profilaxis primaria con el factor deficitario de la coagulación, un cuadro de sinovitis crónica. Si el problema no es adecuadamente controlado conducirá a un círculo vicioso de hemartros-sinovitis-hemartros, que terminará en una degeneración articular (artropatía hemofílica) en pocos años. La bibliografía recoge que la sinoviortesis radiativa (SR) es un buen método de sinovectomía no quirúrgica para reducir los hemartros. Sin embargo, muchos aspectos relativos a sus efectos beneficiosos no han sido totalmente aclarados ni cuantificados. El procedimiento requiere de 1 a 3 inyecciones intra-articulares de un isótopo radiactivo (SR-1, SR-2 y SR-3), con 3-6 meses de intervalo entre ellas. El propósito de este estudio ha sido evaluar la efectividad de la SR en términos de mejoría objetiva de los parámetros articulares y del número de inyecciones articulares realizadas; también explorar variables (características de los pacientes, las articulaciones y las inyecciones) que puedan influir en la efectividad de la SR.

**Material y método:** Planteamos un estudio observacional de cohortes retrospectivo, tanto para la recogida de información inicial como para el seguimiento de la población estudiada. Se recogieron datos de las historias clínicas de los pacientes hemofílicos tratados con SR entre 1993 y 2006, en la Unidad de Hemofilia del H. U. La Paz de Madrid. Los isótopos que se había utilizado fueron Itrio-90 y Rhenio-186. Las variables estudiadas fueron las siguientes: 1) Variables de los pacientes (datos demográficos y médicos). 2) Variables generales de las articulaciones previas a la SR. 3) Variables

específicas de las articulaciones, que usamos para valorar la respuesta al procedimiento, medidas justo antes de cada inyección del radioisótopo. 4) Variables propias de la técnica de la SR, recogidas justo después de cada inyección intra-articular. 5) Variables específicas de las articulaciones medidas a los 6 meses de cada inyección del radioisótopo (mismas que en punto 3). Las variables estudiadas más importantes fueron el número de hemartros, el grado de dolor, el balance articular (BA), el balance muscular (BM), el grado de sinovitis, la escala clínica de la *World Federation of Hemophilia* (WFH) y la escala radiológica de Petterson (adoptada por la WFH). Para realizar el análisis de los datos se utilizaron métodos de estadística descriptiva y analítica. Todas las pruebas estadísticas se consideraron bilaterales y como datos significativos, aquellos con un valor de  $p < 0.05$ . El *software* utilizado fue el programa estadístico SPSS para Windows (versión 15.0).

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio un total de 78 personas con hemofilia, con edades comprendidas entre 7 y 51 años (media de 18 años). Un total de 58 pacientes precisaron ser tratados con SR de una sola articulación, mientras que 20 pacientes precisaron ser tratados de más de una articulación. En total se recogieron 104 articulaciones tratadas con SR bajo el diagnóstico de sinovitis crónica hemofílica; 33 correspondieron a codos, 47 a rodillas y 24 a tobillos. Antes del procedimiento, 86 articulaciones presentaban signos de artropatía en las radiografías simples. De las 104 articulaciones, 68 precisaron una sola inyección de radioisótopo (SR-1), 20 necesitaron 2 inyecciones (SR-2) y 16 necesitaron 3 inyecciones (SR-3). Esto hace un total de 156 inyecciones intra-articulares. En 8 casos finalmente las articulaciones afectas precisaron ser intervenidas quirúrgicamente. Todas las variables medidas antes y después de la SR, salvo la escala radiológica, demostraron mejorar tras la inyección del radioisótopo. Ordenando dichas variables por el porcentaje de mejoría alcanzado tras el procedimiento, los resultados fueron los siguientes: A) Los hemartros y el dolor fueron las variables que mejoraron más, con una

reducción de alrededor del 70% tras la SR-1; y de alrededor del 60% tras la SR-2 y la SR-3. B) La hipertrofia sinovial también mejoró claramente, entorno al 30-40% tras la SR-1; del 30-35% tras la SR-2; y del 50% tras la SR-3 en las mediciones con pruebas de imagen. C) La puntuación de la escala de exploración clínica de la WFH, mejoró en un 20% tras la SR-1; un 25% tras la SR-2; y un 13% tras la SR-3. D) El BM también mejoró entorno al 10% tras la SR-1; el 7,5% tras la SR-2; y el 3% en SR-3. E) El BA mostró una mejoría muy escasa, con porcentajes de aumento del recorrido articular de alrededor del 3% tras la SR-1 y de alrededor del 2% tras la SR-2 y la SR-3. F) La escala radiológica de Petterson no mostró mejoría, debido al deterioro articular progresivo propio de esta enfermedad.

Los pacientes con inhibidor o artropatía también respondieron satisfactoriamente a la SR. Las articulaciones con mayor grado de sinovitis y las rodillas, precisaron un mayor número de inyecciones de radioisótopo.

**Discusión:** Los resultados positivos de la SR para reducir los hemartros han sido avalados por varias publicaciones; en este sentido, nuestro estudio coincide con estos hallazgos. Sin embargo, estos trabajos utilizaron métodos de evaluación clínica diferentes, dificultando a menudo la extracción de conclusiones prácticas para situaciones clínicas particulares. El presente estudio describe una amplia cohorte de pacientes hemofílicos con sinovitis crónica tratados con SR y demuestra su efectividad para mejorar los hemartros, el dolor, el BA, el BM y el grado de sinovitis hemofílica. Por otro lado, como ya sugerían algunas publicaciones, se confirma que el procedimiento es efectivo en todos los grupos de pacientes, independientemente de la presencia de inhibidor circulante, del grado de hipertrofia sinovial y del estado radiológico.

**Conclusiones:** En casos de sinovitis crónica hemofílica asociada a sangrados articulares recurrentes no controlados por el tratamiento hematológico, la sinoviortesis radiactiva (SR) es una técnica efectiva

para mejorar los hemartros, el dolor, el balance articular (BA), el balance muscular (BM) y la sinovitis. Dicha efectividad se muestra en cada una de las inyecciones sucesivas (SR-1, SR-2, SR-3). También se benefician de la SR los pacientes con inhibidor y aquellos con artropatía instaurada asociada a la sinovitis. Las articulaciones con mayor grado de sinovitis y las rodillas necesitaron un mayor número de inyecciones.

## **1. ESTADO DEL ARTE**





## **ESTADO DEL ARTE**

### **1.1. HEMOFILIA: GENERALIDADES**

La hemofilia es la deficiencia o defecto funcional congénito de la actividad coagulante de los factores VIII (hemofilia A o hemofilia clásica) o IX (hemofilia B o enfermedad de Christmas). La hemofilia A y B, y la enfermedad de von Willebrand son las coagulopatías congénitas más frecuentes.<sup>52,69</sup>

#### **1.1.1. RECUERDO HISTÓRICO**

Los primeros registros de hemofilia se encuentran en los papiros egipcios y en el Talmud babilonio judío (siglo V D.C.). Los primeros tratamientos fueron realizados con transfusión de sangre total en 1840. La hipnosis fue introducida en la monarquía rusa por Rasputin.<sup>7</sup>

En 1828 Friedrich Hopff acuñó el término hemofilia, del griego "hemo"=sangre y "philia"=afición.<sup>69,149,293,301</sup> Legg, en 1872, describió la hemofilia como una enfermedad congénita, diferente de otros procesos hemorrágicos, que producían sangrado en diferentes músculos y articulaciones. También refirió la existencia de tres

grados de enfermedad, cuya base fisiopatológica se descubriría 70 años después.<sup>69</sup>

En 1946 aumentaron los conocimientos referentes a que la hemofilia se debía a la deficiencia de una proteína plasmática. Aunque la separación de las células sanguíneas del plasma fue descubierta en 1923, su disponibilidad rutinaria no se obtuvo hasta los Bancos de Sangre organizados durante la II Guerra Mundial.<sup>7</sup>

Desde entonces, los productos hemoderivados sanguíneos han sufrido una gran evolución, desde los primeros tratamientos de plasma con factor VIII concentrado intravenoso hasta hoy, que disponemos de productos monoclonales de factor VIII y IX altamente purificados.<sup>7</sup>

A lo largo de la historia, los hemoderivados han supuesto una plaga en relación a las enfermedades transmitidas por la transfusión sanguínea. Multitud de técnicas se han desarrollado para inactivar los agentes de transmisión. Desde 1987 no se han detectado nuevos virus de transmisión con los productos hemoderivados o recombinantes.<sup>7</sup>

### **1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

Tras la enfermedad de von Willebrand, la hemofilia A es la coagulopatía congénita más frecuente.<sup>313</sup> Se presenta en individuos de diferentes razas y grupos étnicos.<sup>12</sup> La prevalencia de la hemofilia en los países industrializados es de 13-18/100.000 varones, siendo la hemofilia A 4-6 veces más frecuente que la hemofilia B.<sup>31,69,293</sup> A nivel nacional se ha descrito un porcentaje del 86,7% de pacientes con hemofilia A y un 13,3% de pacientes con hemofilia B.<sup>23,332</sup>

Hoy en día, el aumento de la esperanza de vida de los pacientes hemofílicos ha provocado un aumento de la prevalencia, sobre todo a expensas de los hemofílicos graves, que en el pasado fallecían durante los primeros años de su vida. El diagnóstico prenatal y la posibilidad de aborto no han modificado la prevalencia de la enfermedad. Además la mejora del estado físico de los pacientes jóvenes ha provocado un aumento de los matrimonios contraídos.<sup>292</sup>

### 1.1.3. COAGULACIÓN

El modelo clásico de cascadas (vía intrínseca y extrínseca) como una serie de reacciones que desembocan en la producción de trombina, la cual transforma el fibrinógeno soluble en monómeros de fibrina insoluble, es un modelo útil, pero que no reproduce fielmente todo el mecanismo de la coagulación *in vivo*. Dicho modelo ha sido reemplazado por el actual modelo celular de la hemostasia.<sup>143</sup> Este modelo propone que la coagulación tiene lugar en diferentes superficies celulares que desempeñan un papel importante en el control de la hemostasia y se aproxima de manera más real al mecanismo de la hemostasia fisiológica (Figura 1).

El modelo celular de la hemostasia incluye tres fases superpuestas:<sup>144</sup>

#### A) Inicio

La coagulación se inicia en las células que expresan factor tisular (FT), produciéndose la activación de los primeros factores de la coagulación. Entre las células que expresan FT se encuentran fibroblastos, células mononucleares, macrófagos y células endoteliales, que normalmente se encuentran fuera del árbol vascular. El factor tisular entra en contacto con la sangre cuando ocurre un daño o inflamación. No obstante, pequeñas cantidades de

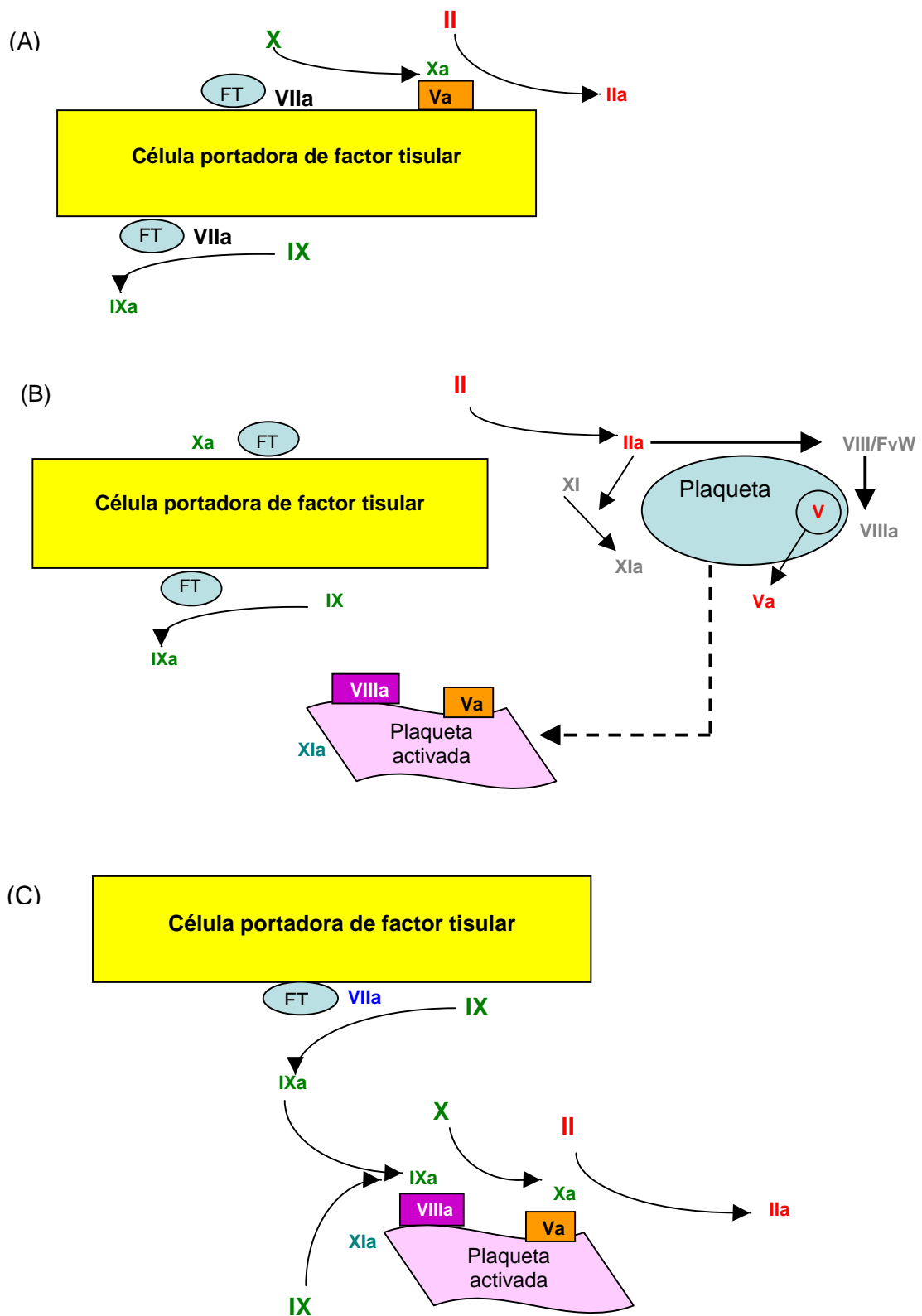
trombina (FIIa) se generan continuamente fuera del torrente vascular, incluso con integridad de la pared vascular.

B) Amplificación

Cuando ocurre un daño vascular, los componentes del sistema hemostático sanguíneo entran en contacto con las pequeñas cantidades de trombina generadas en la superficie de las células que expresan FT. Las plaquetas se activan y adhieren a la matriz subendotelial de la zona lesionada, formando un tapón. La trombina activa el factor V (FV) liberado de las plaquetas, siendo responsable de la activación del factor VIII (FVIII) y del factor von Willebrand (FvW). Al final de esta fase las plaquetas quedan cubiertas por distintos cofactores de la coagulación activados.

C) Propagación

Los factores de coagulación activados en la fase anterior se unen a los cofactores activados en la superficie de las plaquetas formando los complejos *tenasa* y *protrombinasa*, lo que inicia la generación de trombina a gran escala. El factor IX activado (FIXa) que es producido en la superficie de las células que expresan factor tisular o en la superficie plaquetar, se une a su cofactor el factor VIII activado (FVIIIa). La unión FIXa-FVIIIa (*complejo tenasa*) activa el factor X (FX) formando el factor X activado (FXa) que se une a su cofactor V activado (FVa). La unión FXa-FVa (*complejo protrombinasa*) convertirá grandes cantidades de protrombina en trombina, que liberará los fibrinopéptidos A y B del fibrinógeno, dando lugar a monómeros de fibrina y activará el factor XIII (FXIII), lo que finalmente estabilizará el coágulo de fibrina.



**Figura 1. Modelo celular de la hemostasia: A) iniciación, B) ampliación, C) propagación.**

#### **1.1.4. PATOGENIA**

La hemofilia A y B se transmiten de manera recesiva ligada al cromosoma X, por lo que se manifiesta en varones. Las mujeres poseen un cromosoma X al que está ligada la carencia del factor de la coagulación, pero que está neutralizado por el otro cromosoma X normal; por ello son portadoras y no manifiestan la enfermedad, aunque pueden transmitirla.<sup>12,52,69</sup>

En un 30-50% de los hemofílicos no existen antecedentes familiares de la enfermedad; se consideran casos esporádicos, siendo menos frecuentes en la hemofilia B.<sup>36</sup> Actualmente, gracias a las técnicas de biología molecular, se han detectado numerosos defectos génicos responsables del déficit de los factores de la coagulación.

##### **1.1.4.1. Hemofilia A**

La hemofilia A se debe a un defecto genético localizado en el gen que codifica el FVIII de la coagulación sanguínea, lo cual conlleva una ausencia o reducción de la síntesis de dicho factor o bien un FVIII con descenso en su actividad funcional por ser estructuralmente anormal.<sup>149</sup>

El gen responsable de la codificación del FVIII se halla ubicado en el extremo del brazo largo del cromosoma X (región Xq28).<sup>12,52,119,149,161</sup>

El FVIII y el FvW constituyen un complejo bimolecular unido de forma no covalente. El factor FvW actúa como transportador del FVIII, interviene en la adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular dañado y en la agregación plaquetaria inducida por ristocina, contribuyendo al primer eslabón de la hemostasia primaria. El FVIII sintetizado se libera a la circulación, donde se estabiliza uniéndose al FvW plasmático; dicha unión se produce inmediatamente, siendo su vida media de unas 8-12 horas.<sup>52,119,302</sup> El

déficit cuantitativo o cualitativo del factor FvW constituye la enfermedad de von Willebrand.<sup>36,52,302</sup>

La concentración plasmática de FVIII es aproximadamente 0,1 µg/ml.<sup>52</sup> La gravedad de la enfermedad hemofílica está directamente relacionada con el nivel de FVIII.

#### **1.1.4.2. Hemofilia B**

La hemofilia B se debe a un descenso en la actividad biológica del FIX, secundario a una disminución o disfunción del mismo. La hemofilia B también ha sido denominada enfermedad de Christmas, nombre del joven canadiense en que se describió por primera vez.<sup>69</sup>

El gen responsable de la codificación del FIX se halla también en el extremo del brazo largo del cromosoma X, en la región Xq26-q27.<sup>369</sup>

La concentración plasmática de FIX es aproximadamente 4-5 µg/ml.<sup>52,268</sup> La gravedad clínica de los pacientes con hemofilia B está directamente relacionada con las tasas funcionales de FIX.

### **1.2. CLASIFICACIÓN CLÍNICA**

Las manifestaciones clínicas de la hemofilia son consecuencia directa de su síntoma principal, la hemorragia.<sup>52</sup> Por otro lado, como ya se ha mencionado, la frecuencia e intensidad de los sangrados están relacionadas con los niveles de factor sanguíneo de la coagulación circulante. Sin embargo, también existe una variabilidad en la tendencia hemorrágica del paciente, que parece estar relacionada con variables genéticas, moleculares y físicas.<sup>36,52,209,268</sup> Por ello algunos autores opinan que la definición de hemofilia debería hacer referencia, no sólo al nivel de factor, sino también al patrón hemorrágico de cada paciente.<sup>19</sup>



La clasificación clínica de la hemofilia,<sup>268</sup> consta de tres grados de intensidad según el nivel de factor circulante y la gravedad de la sintomatología (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación clínica de la hemofilia. <sup>268</sup>		
Clasificación	Nivel de factor	Manifestaciones clínicas
<b>Grave</b>	<1% de la normalidad (<0,01 UI/ml)	Hemorragias espontáneas desde la primera infancia Hemartros y otras hemorragias espontáneas que requieren tratamiento sustitutivo
<b>Moderada</b>	1-5% de la normalidad (0,01-0,05 UI/ml)	Hemorragias secundarias a traumatismos o cirugías Hemorragias espontáneas esporádicas
<b>Leve</b>	5-40% de la normalidad (0,05-0,4 UI/ml)	Hemorragias secundarias a traumatismos o cirugías Raras hemorragias espontáneas

UI = Unidades Internacionales

Se ha descrito mayor frecuencia de formas graves en hemofilia A que en hemofilia B.<sup>69,267</sup> La proporción descrita de los grados de intensidad de hemofilia en España, es de 32,3% de formas graves, 16,4% de formas moderadas y 51,3% de formas leves.<sup>23</sup>

Los pacientes con hemofilia grave, sin un tratamiento adecuado, presentan sangrados espontáneos en edades precoces y desarrollan artropatía al inicio de la edad adulta. Los pacientes con hemofilia moderada suelen presentar sangrados secundarios a traumatismos y también pueden desarrollar artropatía, aunque son menos frecuentes e incapacitantes. Los pacientes con hemofilia leve suelen diagnosticarse tardíamente ante un sangrado excesivo de tipo postraumático.<sup>36,293</sup>

Es frecuente que los sangrados sean mayores durante la infancia y mejoren tras la adolescencia. Las manifestaciones clínicas son iguales en los pacientes con hemofilia A y B, dentro del mismo grado de intensidad de la enfermedad.<sup>36,293</sup>

### **1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS GENERALES**

Ya se ha comentado que la hemorragia es el síntoma principal de la hemofilia. Las hemorragias podemos clasificarlas según su localización en externas, cuando la sangre es liberada fuera del organismo, e internas, cuando la sangre queda en una cavidad preformada del organismo, provocando hematomas.

#### **1.3.1. HEMORRAGIAS EN MUCOSAS**

Las hemorragias en la cavidad oral, encías, frenillo, lengua, fosas nasales y conjuntiva ocular son frecuentes, especialmente en niños. Suelen aparecer epistaxis y hemoptisis, secundarias a infecciones y traumatismos. También pueden encontrarse lesiones en el tracto respiratorio superior e inferior, y en el tracto digestivo en relación con gastritis o úlcera péptica. El sangrado urinario es más frecuente que el digestivo.<sup>36,268</sup>

#### **1.3.2. HEMATOMAS EN TEJIDO SUBCUTÁNEO Y CONJUNTIVO**

Los hematomas del tejido subcutáneo y conjuntivo se manifiestan como tumefacción y dolor, pudiendo ser superficiales o profundos. En la hemofilia grave o moderada pueden aumentar de tamaño y comprimir los tejidos adyacentes, así como los vasos sanguíneos y las estructuras nerviosas.<sup>149</sup> En este grupo se incluyen los hematomas retroperitoneales, los hematomas faríngeos y

retrofaríngeos, los hematomas de la celda renal, los del suelo de la boca y los retroorbitarios.<sup>268</sup>

### **1.3.3. HEMORRAGIAS EN SEROSAS**

En ocasiones aparecen hemorragias en la pleura y el peritoneo, aunque son poco frecuentes. Las hemorragias cerebromeningeas son excepcionales, aunque se han descrito formas mortales.<sup>36,52</sup>

### **1.3.4. HEMORRAGIAS EN EL SISTEMA NERVIOSO**

Las hemorragias en el sistema nervioso central (SNC) constituyen la manifestación más grave de la hemofilia. Su incidencia en la hemofilia grave es del 2,5-8%. Está asociada a antecedentes traumáticos en aproximadamente el 50% de los casos.<sup>149</sup> Su mortalidad se aproxima al 30%, siendo la hemorragia intraparenquimatosa cerebral la responsable de la mitad de los casos.<sup>36</sup>

La hemorragia en el canal medular es poco habitual, siendo más frecuente que el sangrado sea de localización epidural, más que en la propia médula espinal.<sup>268</sup>

La afectación de nervios periféricos suele ser por compresión, siendo una complicación frecuente de los hematomas musculares. Los más afectados son el nervio femoral y el cubital. Los daños neuromusculares producidos con frecuencia son reversibles, aunque la recuperación puede ser incompleta en función de la gravedad de la hemorragia y del compartimento afectado.<sup>268</sup>

### **1.3.5. HEMORRAGIAS TRAS CIRUGÍA**

La aparición brusca de una hemorragia abundante horas o días después de una intervención quirúrgica debe hacernos pensar en una coagulopatía. El postoperatorio en pacientes hemofílicos no adecuadamente tratados, se caracteriza por una tórpid y lenta cicatrización de la herida quirúrgica, con sangrado persistente y posibilidad de infección.<sup>36</sup>

### **1.3.6. OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El 40% de los pacientes hemofílicos presentan esplenomegalia, estando descrita la rotura espontánea del bazo. La aparición de petequias es más infrecuente, habiéndose descrito en formas graves durante la exacerbación de un sangrado.<sup>36</sup>

## **1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS MÚSCULO-ESQUELÉTICAS**

Las alteraciones del aparato locomotor constituyen la mayor causa de morbilidad en los pacientes hemofílicos y tienen un gran impacto sobre su calidad de vida. Entre las manifestaciones más frecuentes se encuentran episodios de hemorragias intra-articulares (hemartros), sinovitis, artropatía, quistes subcondrales, hematomas musculares y quistes intraóseos.<sup>298</sup>

La gravedad de la hemofilia generalmente se correlaciona con la existencia de marcados cambios articulares, aunque también pacientes con hemofilia moderada o leve pueden presentar daños articulares significativos.<sup>11</sup>

### **1.4.1. HEMARTROS**

Las hemorragias articulares constituyen la afectación músculo-esquelética más importante, ya que suponen el 75-85% de todos los sangrados que se producen en el paciente con hemofilia.<sup>134,263,285,298</sup>

El sangrado intra-articular procede de la membrana sinovial, originándose en el plexo subsinovial.<sup>25</sup> Sin tratamiento, cualquier paciente con hemofilia grave experimentará una hemorragia intra-articular o hemartros a partir de los 2-5 años de edad,<sup>279</sup> y desarrollará una artropatía en la tercera década de la vida. No hay diferencias clínicas entre pacientes con hemofilia A y B, que en formas graves y sin tratamiento pueden llegar a sufrir hasta 30-35 hemartros al año.<sup>29</sup> El tratamiento profiláctico precoz ha demostrado mejorar pero no eliminar la enfermedad.<sup>41,50,211</sup>

Cualquier articulación diartroïdal de las extremidades puede sufrir hemartros. Varios autores han publicado que la rodilla, el codo y el tobillo son las articulaciones más afectadas por orden de frecuencia, constituyendo todas ellas el 80% de los hemartros en pacientes con hemofilia grave.<sup>34</sup>

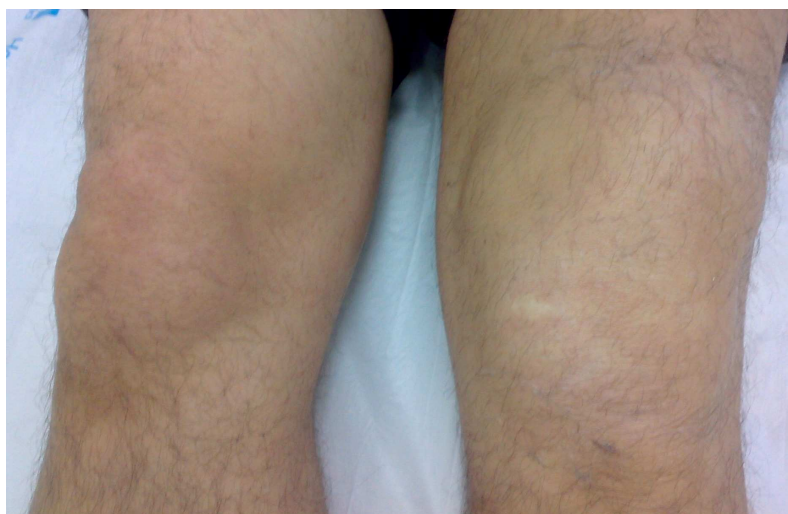
La cadera, el hombro y la muñeca se ven menos afectadas, siendo inusual el sangrado de las pequeñas articulaciones de mano o pie. No se sabe ciertamente porqué unas articulaciones se afectan más que otras. Se ha sugerido que los factores biomecánicos y los microtraumatismos que pasan inadvertidos, pueden ser importantes a este respecto.<sup>282</sup>

Los hemartros espontáneos secundarios a microtraumatismos sobre la sinovial, son más comunes en las articulaciones complejas, ya que la sinovial es el tejido originario del sangrado. Las amplias superficies sinoviales presentes en codo, rodilla y tobillo, y las fuerzas de rotación generarían el sangrado.

Las articulaciones con tendencia al sangrado recurrente han sido definidas como "articulaciones diana" por Aronstam et al; se trata de las articulaciones que tienen mayor frecuencia de sangrado y mayor daño articular con respecto a otras, destacando codos, rodillas y tobillos.<sup>16</sup>

Actualmente los conceptos están cambiando; se ha comprobado que hay pacientes con lesiones articulares a los que no se les ha detectado ningún hemartros o se les ha diagnosticado en escasas ocasiones, y que sin embargo han desarrollado artropatía. Por tanto, parece que existen hemorragias subclínicas que pasan desapercibidas y que serían las responsables del daño articular.<sup>14</sup>

Las manifestaciones clínicas de los hemartros son: dolor, inflamación, distensión articular e impotencia funcional (Figura 2). Muchos pacientes han descrito un "aura" prodrómica como leve molestia y sensación de hormigueo, seguida por una leve limitación articular que puede durar hasta una hora. La hemorragia generalmente afecta a una sola articulación, aunque en ocasiones pueden sangrar dos o más articulaciones simultáneamente.<sup>15,36</sup>



**Figura 2. Hemartrosis de rodilla izquierda con diferencia de volumen respecto a la rodilla contralateral.**

### 1.4.2. ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

La artropatía hemofílica (AH) es la consecuencia de la extravasación repetida de sangre en las cavidades articulares y se caracteriza por dos rasgos fundamentales: la sinovitis crónica y la destrucción del cartílago.<sup>180</sup> Es decir, la artropatía hemofílica presenta características inflamatorias y degenerativas (Figuras 3 y 4). Dicha artropatía tiene características comunes con la artritis reumatoide (AR) (Tabla 2). Usando microscopio electrónico se han observado depósitos de hierro en el 75% de las células de la capa íntima en pacientes con AH, frente un 25% de los pacientes con AR; esta es una de las características diferenciales más importantes.<sup>230</sup>

Tabla 2. Artropatía hemofílica y artropatía reumática, dos enfermedades con características similares.		
	<b>ARTROPATÍA HEMOFÍLICA</b>	<b>ARTRITIS REUMATOIDE</b>
<b>Origen</b>	Sangrado local	Autoinmune
<b>Genética</b>	Sí	No, pero papel parcial del HLA DR4/1
<b>Inflamación</b>	Reactiva	Mediación inmune
<b>Infiltración de células T</b>	Posible	Sí
<b>Defectos mesenquimales tardíos</b>	Sí	Sí
<b>Citocinas</b>	Posibles	Ciertamente (TNF y otras)
<b>Depósito de hierro</b>	Abundante	Escaso
<b>Tratamiento</b>	Local	Sistémico inicialmente

TNF: Factor de necrosis tumoral. HLA: Antígeno leucocito humano

En el estudio de Manco-Johnson et al, en el que se incluyeron pacientes con distintas modalidades de tratamiento hematológico, se observó que el 14% de las articulaciones dañadas no había presentado hemartros reconocidos durante el periodo de estudio y el 57% había presentado diez o menos hemartros. El daño cartilaginoso y la pérdida ósea fueron observados más frecuentemente que la inflamación sinovial, mediante resonancia magnética (RM). Estos hechos sugieren que la exposición a mínimas cantidades de sangre son suficientes para producir daño articular.<sup>211</sup>

Las complicaciones ortopédicas y su impacto sobre la calidad de vida son más graves en pacientes con hemofilia que hayan desarrollado inhibidor, que en aquellos que no lo han desarrollado.<sup>51,229</sup> En un estudio en el que se incluyeron 122 pacientes (*European Study on Orthopaedic Status of Haemophilia Patients with Inhibitors - ESOS*), los pacientes con inhibidor mostraron mayor puntuación en la escala clínica de Gilbert y en la escala radiológica de Petterson en todas las articulaciones, al compararlos con los pacientes de su misma edad que no habían desarrollado inhibidor.<sup>229</sup>

Cuando la artropatía ya es manifiesta, pueden aparecer quistes subcondrales, que están comunicados con el espacio articular y que son similares a los de cualquier artrosis degenerativa.<sup>337</sup> La peculiaridad es que, estos quistes suelen expandirse hacia la articulación destruyendo el cartílago, aunque en ocasiones se dirigen a la metáfisis produciendo lesiones osteolíticas y fracturas patológicas. La presencia de estos quistes es más frecuente en el miembro inferior. Suelen aparecer en la tibia proximal y en la tibia distal, afectando a las articulaciones de rodilla y tobillo (Figura 4). Respecto al miembro superior pueden aparecer en el olécranon, afectando al codo o en la cabeza humeral, afectando al hombro.

Otro hallazgo de artropatía evolucionada es la presencia de deformidad articular, con alteración de las líneas de carga del



miembro. En los niños lesiones aparentemente banales pueden alterar no sólo la funcionalidad de la articulación, sino también la estructura del hueso, causando deformidad por alargamiento óseo, debido a un sobrecrecimiento epifisario o por acortamiento óseo, debido a una fusión epífiso-metafisaria. Por otro lado, los hemartros crónicos, pueden generar deformidad articular fija, debido a una posición antiálgica mantenida,<sup>22,34</sup> (Figura 4).



**Figura 3. Artropatía hemofílica de ambas rodillas, más intensa en la izquierda. Deformidad en flexo.**



**Figura 4. Artropatía hemofílica de rodilla con los típicos cambios radiológicos degenerativos y el quiste subcondral en tibia proximal, típicos de la hemofilia.**

Los mecanismos biológicos por los que se produce el daño articular a partir de los hemartros, no es completamente conocido, aunque la participación del hierro parece ser fundamental.<sup>356</sup>

En líneas generales, una vez controlado el problema hemostático, el infiltrado leucocitario y la reabsorción del líquido en la articulación causarían una menor proliferación de vasos neoformados y una disminución de la hipertrofia y la hiperplasia sinovial.<sup>194</sup>

En el establecimiento de la cronicidad, tienen especial importancia los depósitos de hierro. Estos son secundarios a los hemartros de repetición, que no pueden ser eliminados, por lo que se almacenan en los sinoviocitos de la membrana sinovial, en forma de hemosiderina, e incrementan la respuesta inflamatoria. En las zonas de contacto con el cartílago hialino, la sinovial se transforma en tejido de granulación que invade y destruye, progresivamente, el cartílago dando lugar a la artropatía hemofílica.<sup>194</sup>

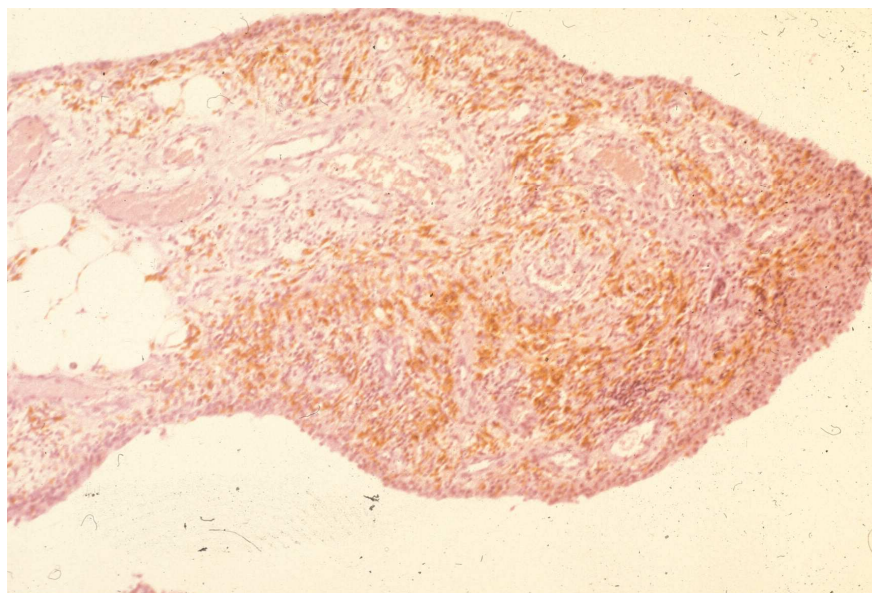
#### **1.4.2.1. Sinovitis**

La membrana sinovial forma parte de la cubierta interna de la cápsula sinovial articular. Es un tejido formado por una capa subíntima y una capa íntima. La capa subíntima presenta tejido colágeno y vasos sanguíneos y linfáticos. La capa íntima presenta sinoviocitos A (macrófagos) y sinoviocitos B o fibroblastos. Estas células son las encargadas de sintetizar y segregar componentes del líquido sinovial que intervienen en la nutrición y lubricación articular. En los sinoviocitos tipo A se condensa la hemosiderina procedente de la sangre reabsorbida tras los hemartros, presentando los sinoviocitos tipo B una mayor actividad metabólica.<sup>194</sup>

##### **1.4.2.1.1. Patogenia de la sinovitis**

La sinovitis articular es una de las complicaciones más precoces de la hemofilia. La sinovitis hemofílica es un trastorno proliferativo del tejido sinovial. A las pocas horas de la extravasación de sangre en una articulación, tiene lugar la distensión de la cápsula articular, seguida por una reacción aguda del tejido sinovial con infiltración de

leucocitos polimorfonucleares (PMN) y posteriormente de monocitos y linfocitos (Figura 5). Los episodios agudos de hemartros suelen resolverse en una semana, al ser la sangre progresivamente eliminada de la articulación por las células sinoviales y por los macrófagos.<sup>180</sup> Sin embargo, tras repetidos hemartros, la capacidad de eliminar la sangre será superada y ésta permanecerá durante más tiempo en la articulación. Ello conducirá al depósito de hierro, proveniente de los hematíes, en la membrana sinovial.



**Figura 5. Imagen microscópica de tejido sinovial de un paciente hemofílico. El infiltrado de células inflamatorias y los depósitos de hierro son característicos de la sinovitis hemofílica.**

Con cada sucesiva hemorragia se producirá una acumulación progresiva de hierro, en forma de hemosiderina fagocitada y no eliminada. Se cree que esto es un desencadenante mayor de la sinovitis crónica, estando el hierro implicado tanto en la proliferación de las células sinoviales como en la proliferación de las células vasculares. Aunque una membrana sinovial normal es delgada y mayoritariamente avascular, la proliferación de la sinovial y la neovascularización de la capa subíntima producen un tejido sinovial

inflamado, vellosa, friable y muy vascularizado, lo que le hace más susceptible a posteriores hemorragias ante mínimos estímulos.<sup>180</sup> Así, se inicia el círculo vicioso hemartros-sinovitis-hemartros que hará que una sinovitis aguda se cronifique.<sup>149,271,356</sup>

#### **1.4.2.1.2. El papel del hierro en la sinovitis**

Datos recientes han destacado el papel del hierro en el desarrollo de la artropatía hemofílica, sobre todo en la inducción de los cambios sinoviales. La presencia de depósitos de hierro, que es claramente detectable por RM, en las articulaciones de pacientes con hemofilia, es indicativa de la gravedad de la artropatía hemofílica.<sup>299</sup>

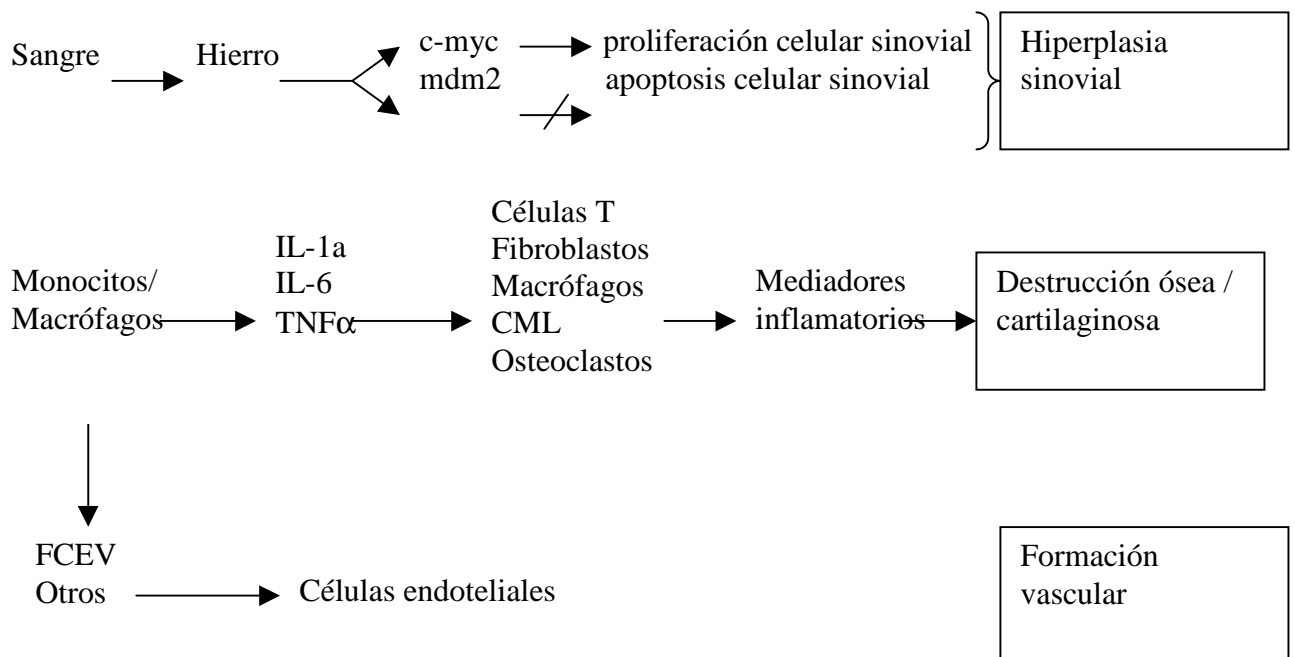
En pacientes con hemofilia operados de rodilla, los depósitos de hierro se encuentran en zonas localizadas de la sinovial mostrando una infiltración linfocítica difusa y neovascularización en las capas subíntimas.<sup>294</sup> Cuando esos tejidos se cultivan *in vitro*, sintetizan mayores cantidades de citocinas proinflamatorias, como las interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que los tejidos sinoviales sanos.

Una de las hipótesis afirma que el hierro puede actuar mediante la inducción de genes implicados en la proliferación de células sinoviales y en la síntesis de citocinas inflamatorias. Estudios recientes han especulado que el hierro es responsable de la expresión aberrante de los oncogenes *c-myc* y *mdm2* que resultan en cambios proliferativos patológicos.<sup>121</sup>

*In vitro*, el hierro aumenta la expresión del proto-oncogen *c-myc* y la proliferación de células sinoviales humanas de forma dosis-dependiente.<sup>373</sup> El hierro también induce la expresión de *mdm2*, que disminuye la actividad de la proteína p-53 ligada al supresor tumoral, resultando en la anulación de la apoptosis de las células sinoviales,<sup>121,128,356</sup> (Figura 6). Hay que resaltar que la proteína p-53

ligada al supresor tumoral ayuda a las células a mantener su integridad genómica y coordina la respuesta celular al daño del ADN induciendo la detención del ciclo celular o la apoptosis. La inactivación de la p-53 es uno de los acontecimientos más frecuentes que conducen a la transformación neoplásica.

Sin embargo, el hierro no es el único elemento responsable de la proliferación de las células sinoviales. Cuando se cultivan células sinoviales primarias con hemoglobina, sangre total o en medio estándar (control), se observa un aumento del número de células del 56% en el grupo de la hemoglobina y del 118% en el grupo de la sangre total. Así pues, existen otros factores en la sangre total, a parte de la hemoglobina (enzimas o citocinas producidos por los leucocitos) que pueden estar implicados en el desarrollo de la sinovitis hemofílica.<sup>355</sup>



**Figura 6. Patobiología de la artropatía hemofílica. CML: células musculares lisas; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa; FCEV: factor de crecimiento endotelial vascular.**

Los cambios microscópicos incluyen la hiperplasia de los sinoviocitos tipo B, una marcada reacción angiomatosa y la fibrosis subintimal. Macroscópicamente el abundante depósito de hierro sinovial intra y extracelular producen un aspecto de color marrón (hemosiderítico) de este tejido,<sup>121</sup> (Figura 7).

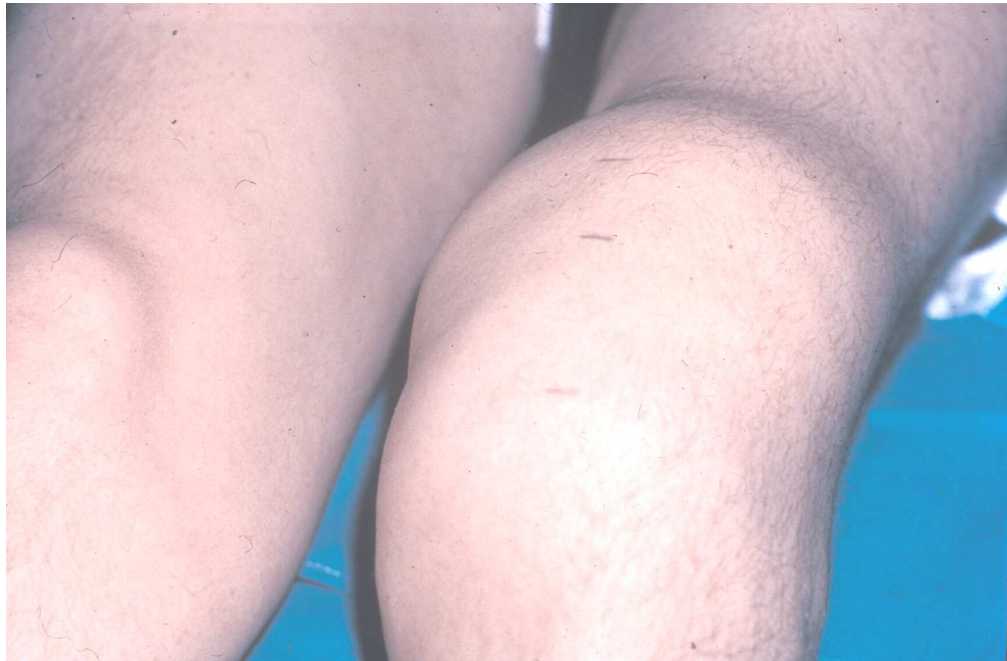


**Figura 7. Imagen macroscópica de la sinovial de un paciente hemofílico. El abundante depósito de hierro produce un aspecto de color marrón oscuro en la articulación.**

Se ha publicado que la imagen morfológica de la sinovial difiere con la edad del paciente y probablemente esté relacionado con el número de hemartrosis, siendo vellosa e hiperémica en jóvenes y fina y fibrosa en adultos mayores.<sup>298</sup> Parece que el exceso de coágulos intra-articulares no pueden ser resueltos totalmente por el sistema fibrinolítico y su organización hace que se generen adhesiones fibróticas. Así, progresivamente la membrana sinovial pasará de ser un tejido hiperémico a convertirse en un tejido fibroso.<sup>271</sup>



La sinovitis hemofílica con frecuencia se detecta entre los 6 y 16 años de edad. Se manifiesta clínicamente como una masa consistente palpable que corresponde a la sinovial engrosada,<sup>281</sup> (Figura 8).



**Figura 8. Imagen clínica de una sinovitis crónica de rodilla izquierda en una persona con hemofilia. EL aumento de tamaño y la masa consistente, en comparación con la rodilla contralateral, corresponde a la sinovial engrosada.**

Es importante conocer las características clínicas que diferencian una sinovitis crónica y un hemartros. Hacer un correcto diagnóstico diferencial es fundamental para establecer las pautas de tratamiento más adecuadas.<sup>22,116,194</sup> (Tabla 3)

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre hemartros y sinovitis crónica.		
	<b>HEMARTROS</b>	<b>SINOVITIS CRÓNICA</b>
<b>Instauración</b>	Aguda	Crónica
<b>Dolor</b>	Intenso	Leve
<b>Exploración</b>	Caliente, blanda, sensible	Caliente, consistente, inestable
<b>Movilidad articular</b>	Marcada limitación	Completa o ligeramente disminuida en los límites del recorrido
<b>Contractura</b>	En flexión (posición antiálgica)	No
<b>Balance muscular</b>	Inferior a 3	Prácticamente normal
<b>Respuesta a tratamiento</b>	Responde rápidamente a la administración de tratamiento hematológico sustitutivo. Escasa respuesta a medicación analgésica o anti-inflamatoria	No responde rápidamente a tratamiento hematológico sustitutivo. Responde a corticoides o anti-inflamatorios

#### 1.4.2.1.3. Modelo experimental de sinovitis hemofílica en ratón

En este modelo la sinovitis hemofílica se caracteriza por seis cambios histológicos principales: hiperplasia sinovial, vascularización, cambio de la coloración por la hemosiderina, presencia de sangre (eritrocitos), formación de vellosidades y erosión del cartílago.<sup>354</sup>

A los 14 días de producir un sangrado masivo articular este se resuelve aunque los tejidos sigan teniendo color marrón por la hemosiderina y el espacio articular se llene de un infiltrado celular



inflamatorio denso básicamente formado por células mononucleares. También es evidente una hiperplasia vascular. La superficie articular es irregular con formación de *pannus*. El hueso subyacente es además dismórfico. Tras 30 días se produce una marcada erosión del cartílago y del hueso subcondral. Estos rasgos indican que los cambios a largo plazo típicamente observados en los pacientes con artropatía hemofílica avanzada pueden ser evidentes tras un solo hemartros masivo.

#### **1.4.2.2. Destrucción del cartílago**

Se ha demostrado que el hemartros recurrente en la hemofilia conduce a la destrucción articular.<sup>202,361</sup> Sin embargo no se conoce una relación directa entre el número de hemartros objetivables y la gravedad de la artropatía, ya que no existe evidencia que indique qué cantidad de sangre o cuántos sangrados son necesarios para desarrollar dicho daño articular o qué papel juegan las hemartrosis subclínicas.<sup>30,202,298</sup>

##### **1.4.2.2.1. Patogenia del daño cartilaginoso**

La destrucción del cartílago resulta de la producción de enzimas y citocinas por las células inflamatorias que han infiltrado la membrana sinovial. Además, esto se ve favorecido por la distensión mecánica de la cápsula articular y el aumento de la presión intra-articular causada por la presencia de sangre, lo que induce a la apoptosis de los condrocitos y a la inhibición de la síntesis de proteoglicanos.<sup>299</sup> El cartílago es entonces incapaz de restaurar la síntesis de matriz cartilaginosa, conduciendo a un daño articular de larga duración.<sup>180</sup>

Los conocimientos actuales, indican que la destrucción del cartílago articular parece desencadenarse por un doble mecanismo, los productos de la inflamación sinovial y el efecto lesivo directo de la sangre sobre los condrocitos:<sup>299</sup>

1. Por un lado, los depósitos de hierro en la sinovial como producto de degradación tiene la capacidad de atraer células inflamatorias que producen enzimas y citocinas capaces de destruir el cartílago articular e inhibir la formación de matriz cartilaginosa.<sup>230</sup>

2. Por otro lado, también se ha sugerido que la sangre tiene un efecto lesivo directo sobre el metabolismo de los condrocitos, independientemente de los cambios sinoviales; así el daño en el cartílago y la sinovitis crónica pueden coexistir.<sup>286</sup> Estudios *in vitro* muestran cambios irreversibles en la actividad metabólica de los condrocitos tras una corta exposición a la sangre. Dicha exposición sanguínea de unos 4 días (lo que tarda una reabsorción natural en una articulación humana), produce una inhibición transitoria (de unos 16 días) de la síntesis de proteoglicanos y un desequilibrio en el recambio (*turn-over*) de la matriz extracelular.<sup>145,151,299</sup>

Estudios recientes muestra que el cartílago inmaduro es más susceptible al daño producido por la sangre que el cartílago maduro.<sup>146</sup> Inicialmente, lo que ocurre es una pérdida progresiva del cartílago hialino, fundamentalmente a nivel de los márgenes articulares. Conforme avanza la enfermedad, se produce estrechamiento del espacio articular, osteofitosis, esclerosis subcondral, quistes óseos y deformidad articular.<sup>56</sup> Con el tiempo, se desarrolla una artrosis incapacitante que tiene como resultado final una articulación fibrótica y destruida.

Clínicamente aparece una articulación voluminosa, dolorosa, con limitación del arco articular y en ocasiones deformidad; típicamente va acompañada de hipotrofia muscular.<sup>121</sup> Otras complicaciones a largo plazo son la deformidad articular, la necrosis avascular, la condrocalcinosis y la artrosis precoz. Es conocido que no existe relación entre los hallazgos clínicos y las alteraciones radiológicas.

#### **1.4.2.2.2. Cual es el primer acontecimiento: ¿Los cambios sinoviales o el daño del cartílago?**

Inicialmente se pensó que los cambios sinoviales precedían al daño articular. Entre los hallazgos que apoyan dicho concepto se encuentra que las enzimas lisosómicas y citocinas producidas por el tejido sinovial inflamado dañan al cartílago.<sup>203</sup> Sin embargo, hallazgos experimentales recientes indican que la sangre intra-articular puede tener un efecto dañino directo sobre el cartílago, previo e independiente de cualquier daño sinovial. Por lo tanto el daño articular puede ocurrir antes de la inflamación sinovial. Los datos que se mencionarán a continuación resumen los hallazgos experimentales *in vitro* e *in vivo* que apoyan este último concepto.

- **Datos *in vitro***

Se han demostrado una inhibición de la formación de la matriz cartilaginosa (valorada por la síntesis de proteoglicanos) y un aumento de la liberación de los componentes de la matriz (valorada por la liberación de glicosaminoglicanos) dependientes de la concentración de sangre total y del tiempo de exposición a la misma. Dichos efectos, que se mantiene durante más de 10 días, aparecen cuando la concentración de sangre total es del 10% o superior o cuando el tiempo de exposición a la misma es de dos días o más (siendo máximos cuando dicha concentración es del 50%, durante 4 días). La adición de hematíes o de células mononucleares (aislados) induce efectos similares a los de la sangre total, aunque de una forma menos potente.<sup>142,180</sup> Todos estos efectos adversos son parcialmente prevenidos por la N-acetilcisteína, lo que sugiere la implicación de metabolitos de oxígeno en el proceso.<sup>180,296</sup>

La apoptosis de los condrocitos parece ser responsable de su incapacidad para restaurar la síntesis de proteoglicanos durante la recuperación, tras un periodo corto de exposición a la sangre, conduciendo finalmente a la degeneración y a la destrucción

articular. De hecho, una exposición corta del cartílago a la sangre total o a células mononucleares más hematíes triplica el aumento de la apoptosis de condrocitos (con respecto a lo normal). La apoptosis condrocítica se explica por la acción complementaria de las células rojas (sangre directa) y las mononucleares (células inflamatorias). Lo que tiene lugar es una conversión de los metabolitos de oxígeno producidos por los condrocitos (mediada por las citocinas) en radicales hidroxilo tóxicos, catalizada por el hierro de los hematíes, que lleva a la muerte de los condrocitos.<sup>296</sup>

- Datos *in vivo*

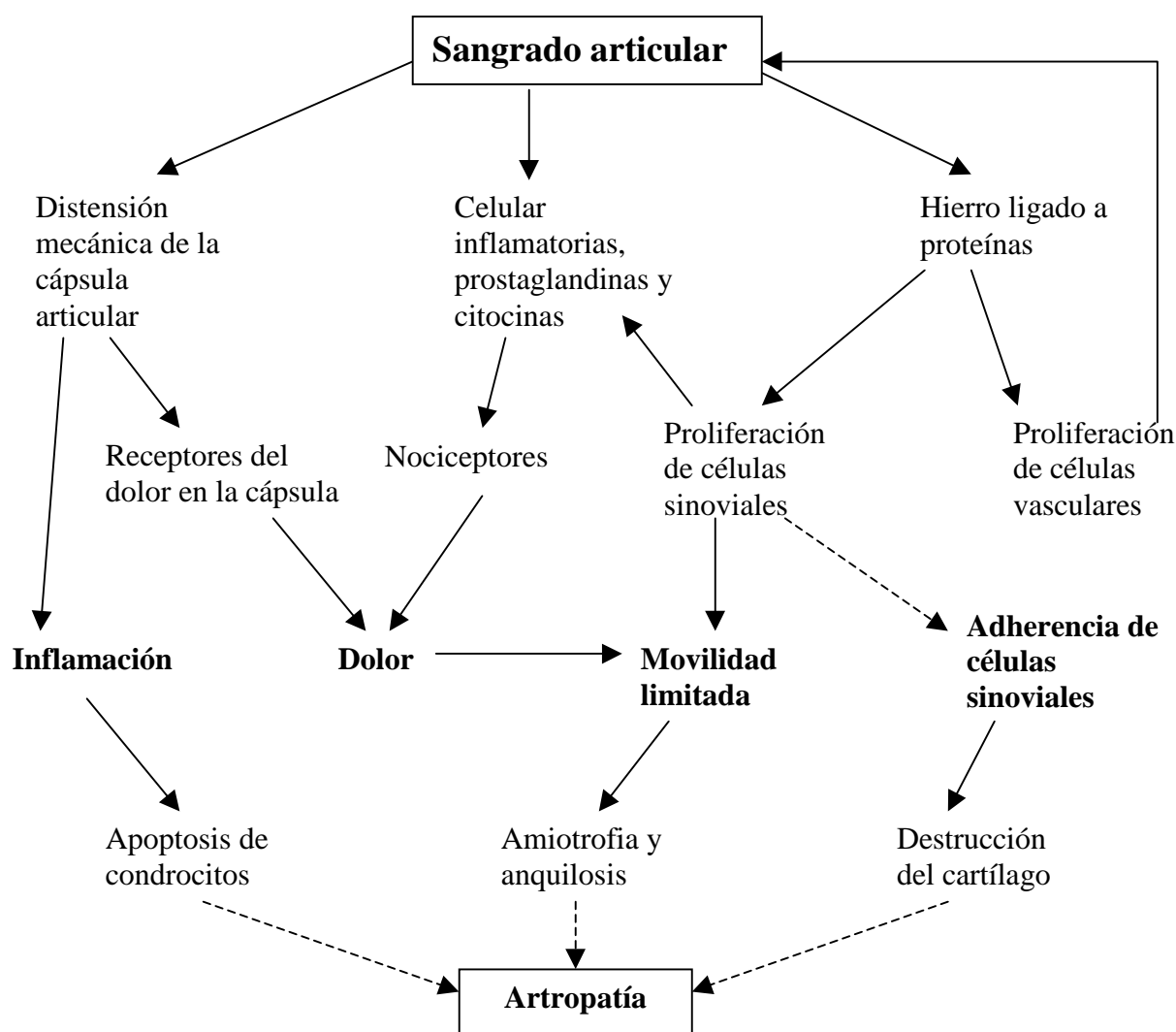
Para confirmar los datos *in vivo*, se inyectaron dos veces las rodillas derechas de perros con sangre autóloga en los días 0 y 2.<sup>180,295</sup> En el día 4 se observó una reducción del contenido y de la síntesis de proteoglicanos en la matriz cartilaginosa. También se observó un aumento de la liberación de proteoglicanos y una gran cantidad de colágeno desnaturalizado (en comparación con las rodillas izquierdas que sirvieron de control). En el día 16, la síntesis y la liberación de proteoglicanos aumentaron significativamente, aunque permanecieron bajas. Sin embargo, nunca más se detectó efecto positivo sobre el colágeno.

El tejido sinovial mostró signos de inflamación tanto en el día 4 como en el día 16.<sup>295</sup> Teniendo en cuenta que los cambios del cartílago ya eran evidentes en el día 4, parece que el efecto directo de la sangre sobre el cartílago precede al efecto indirecto que ocurre vía inflamación sinovial.

Todos los datos experimentales demuestran que la sangre produce un efecto dañino directo sobre el cartílago. Dichos datos, no contradicen el concepto de que el daño cartilaginoso también puede ser inducido por la sinovial. Aunque el número de episodios hemorrágicos requeridos para causar un daño irreversible en el cartílago no se conoce, los resultados experimentales corroboran los

hallazgos clínicos de que un pequeño número y posiblemente un solo episodio en la infancia antes de comenzar el tratamiento profiláctico podría producir daño articular tras una década o más.<sup>100</sup>

Por tanto, la artropatía parece ser multifactorial y estar mediada por la inflamación sinovial y la degeneración cartilaginosa.<sup>299</sup> Ambos procesos parecen ir en paralelo y aunque influye el uno sobre el otro, probablemente no sean dependientes (Figura 9). Esto indica que es necesario dirigir nuestros esfuerzos hacia la prevención de los sangrados intra-articulares clínicos y subclínicos.<sup>190</sup>



**Figura 9. Esquema general de la patogenia de la artropatía hemofílica.**

#### **1.4.2.3. Manifestaciones radiológicas de la artropatía hemofílica**

Hay un retraso sustancial entre la manifestación de los sangrados articulares y la aparición de anomalías radiológicas.<sup>15</sup> En un artículo clásico de Ahlberg, los niños menores de 10 años raramente tenían artropatía, mientras que en los que tenían edades comprendidas entre 10 y 19 años la artropatía era mucho más común.<sup>2</sup> Se ha sugerido que 6-7 hemartros en una articulación pueden aumentar la escala radiológica de Petterson (0-13 puntos) en 1 punto.<sup>101</sup>

#### **1.4.3. HEMATOMA MUSCULAR Y PSEUDOTUMOR HEMOFÍLICO**

Los *hematomas musculares* son consecuencia de la lesión de vasos sanguíneos en el tejido muscular. La hemorragia generalmente está relacionada con traumatismos y distensiones directos o afectar a músculos sometidos a sobrecarga.

Los hematomas musculares son bastante frecuentes y aparecen en distintas localizaciones con el siguiente orden de frecuencia: gemelos, cuádriceps, glúteos y antebrazos; también se pueden localizar en psoas iliaco y dorsales. Se manifiestan clínicamente por dolor e impotencia funcional (Figura 10).



**Figura 10. Hematoma muscular en un paciente hemofílico. Nótese la gran cantidad y extensión del tejido hemático en el miembro inferior.**

La ecografía es la prueba radiológica más útil para diagnosticar el hematoma muscular, ya que permite la localización del mismo, delimitar su tamaño y determinar la fase evolutiva en la que se encuentra. Esta prueba permite también establecer el diagnóstico diferencial, por ejemplo, entre un hematoma de psoas y un hemartros de cadera y/o del recto anterior.

Estos hematomas pueden producir complicaciones como sobreinfección, acortamiento músculo-tendinoso, atrofia muscular, parálisis nerviosa periférica, resangrado, síndrome compartimental y pseudotumor hemofílico. Por ejemplo, los hematomas gemelares pueden dar lugar a equinismo por acortamiento del tríceps sural. Los hematomas de psoas pueden provocar parálisis del nervio femoral en el 37% de los casos.<sup>162,194,233</sup>

Los *pseudotumores hemofílicos* son una complicación poco frecuente de la hemofilia; se han observado en el 1-2% de los hemofílicos A y B graves. Consiste en una colección de sangre encapsulada que aparece en partes blandas, periostio o hueso y que crece debido al sangrado recurrente y la presión consecuente en su interior (Figura 11).

En este sentido puede destruir estructuras adyacentes.<sup>224</sup> Fueron descritos por primera vez por Starker en 1918.<sup>11</sup> Su complicación más habitual es la fractura patológica, por lo que deben ser tratados, aunque sean asintomáticos, hasta su total desaparición.<sup>337</sup>



**Figura 11. Pseudotumor en la región femoral de un paciente hemofílico. Obsérvese la masa ovoidea con calcificaciones en su interior, en la zona posterior del fémur.**

#### **1.4.4. DENSIDAD MINERAL ÓSEA**

La reducción de la densidad mineral ósea es un problema de salud frecuente en los pacientes con hemofilia moderada y grave.<sup>213</sup> La disminución de la movilidad y la actividad física, la presencia de inhibidor, la deficiencia de vitamina D y las infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) o por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son los factores de riesgo más frecuentes.<sup>112</sup>

Un estudio que analizó la densitometría de 62 pacientes hemofílicos, concluyó que el 43,5% presentaba osteopenia y el 25,8% osteoporosis. La menor densidad mineral ósea del cuello femoral se relacionó con el mayor número de articulaciones afectadas y/o la gravedad de la artropatía, que condiciona inactividad por amiotrofia y por tanto, menor función articular.<sup>372</sup>



Algunos autores han publicado que el uso de profilaxis con factor desde la infancia puede preservar una densidad mineral ósea normal en pacientes con hemofilia grave.<sup>169,170</sup> Parece que el nivel de actividad física en términos de intensidad y duración juega un papel menos importante.<sup>170</sup>

## **1.5. REHABILITACIÓN Y HEMOFILIA**

Se considera a la hemofilia una enfermedad de base hematológica con clínica ortopédica. Por ello actualmente el tratamiento de la misma está centrado en prevenir las lesiones músculo-esqueléticas y mantener el aparato locomotor en condiciones óptimas.

Es fundamental el trabajo coordinado de los diferentes especialistas que diagnostican, tratan y valoran la evolución de las sucesivas lesiones, para lograr una unidad de criterio en el diagnóstico y así poder hacer un balance más certero de las características de cada lesión. El protagonismo de los aspectos diagnósticos y terapéuticos relacionados con el aparato locomotor de los pacientes con hemofilia, corresponde conjuntamente al médico hematólogo, al médico rehabilitador y al cirujano ortopédico.<sup>194</sup>

### **1.5.1. PAPEL DEL MÉDICO REHABILITADOR EN LA HEMOFILIA**

Es bien sabido que la rehabilitación beneficia a las personas con hemofilia, protegiendo las articulaciones de los sangrados repetidos. La rehabilitación junto al producto sustitutivo de factor ha revolucionado el manejo de estos pacientes en los países desarrollados y ha reducido las tasas de morbilidad y mortalidad. Estos tratamientos permiten incluso, a las personas con hemofilia, participar en actividades deportivas.<sup>47</sup>

Las funciones del médico rehabilitador en los pacientes con hemofilia, son varias y se describen a continuación de forma general.

- Prevenir los sangrados, las lesiones y sus consecuencias músculo-esqueléticas. Mantener, en condiciones óptimas, el aparato locomotor. Su objetivo es mejorar la condición física para así prevenir lesiones agudas, mediante el fortalecimiento muscular y el mantenimiento de los rangos y la estabilidad articular. La prevención, está especialmente indicada en los niños que están realizando tratamiento sustitutivo continuado (profilaxis) sin ninguno o pocos procesos hemorrágicos. Se debe estimular para evitar el sobrepeso.
- Educar y promover la actividad física, dependiendo de las características físicas y edad de cada paciente. Se debe aconsejar el tipo de ejercicio, la intensidad y duración del mismo así como la frecuencia, las precauciones a tener en cuenta y, sobre todo, los objetivos a conseguir a corto plazo. Se considera que el ejercicio ha de ser regular, constante y progresivo, comenzando con programas a intensidades bajas y de corta duración.
- Hacer una exploración física rutinaria del enfermo a fin de tener una historia clínica detallada de la condición física y general de su aparato locomotor. Realizar revisiones periódicas cada 6 meses durante el desarrollo osteoarticular y con periodicidad anual durante etapas posteriores y en la edad adulta. Esto nos permitirá detectar indicios evidentes de desarrollo de una afectación músculo-esquelética.
- Tratar las lesiones músculo-esqueléticas cuando aparezcan, de forma eficaz y precoz para evitar secuelas, acortando así periodos evolutivos y hospitalizaciones. Los objetivos terapéuticos en caso de lesiones del aparato locomotor se representan en la tabla 4.<sup>113</sup>

- Tratar las secuelas que se derivan de la artropatía, es decir, tratar a aquellos pacientes con avanzada lesión articular, en los cuales es fundamental mantener la movilidad de la articulación y evitar la atrofia muscular, debida al círculo vicioso que se establece entre artropatía y recidiva hemorrágica.
- Tratar los problemas que los pacientes presenten en las actividades de la vida diaria (AVD) y en la participación social, con el fin de mantener la mayor independencia y autonomía posibles.<sup>132,194</sup>

Tabla 4. Objetivos del tratamiento rehabilitador de las lesiones músculo-esqueléticas de los pacientes con hemofilia.

Aliviar el dolor  
Recuperar el rango de movimiento  
Prevenir la atrofia muscular  
Mejorar la potencia y resistencia musculares  
Recuperar la propiocepción  
Prevenir las secuelas y deformidades  
Mejorar las habilidades funcionales  
Mantener un patrón de marcha adecuado  
Reducir la frecuencia de sangrados articulares  
En general, mejorar la calidad de vida

El diseño de un programa rehabilitador requiere el conocimiento de la causa de la lesión, la anatomía funcional, la ciencia de los diferentes métodos de tratamiento y casi lo más importante, las opciones de curación de cada paciente en particular. Esto nos permitirá desarrollar un programa de tratamiento ajustado, no sólo a la situación clínica, sino también a la situación personal de cada enfermo.<sup>37</sup>

El empleo domiciliario de ejercicios básicos indicados por el médico rehabilitador y el fisioterapeuta, se antoja fundamental a la hora de conseguir los objetivos establecidos, disminuyendo así las secuelas, mejorando los tiempos de recuperación y consiguiendo mejores resultados en general. Especialmente el rango de movilidad y el tono muscular son dos pilares fundamentales sobre los que se afianza este tipo de tratamiento. Antes de indicar una terapia en un paciente, es necesario realizar una evaluación global, sistemática y completa del aparato locomotor, así como conocer el tratamiento hematológico que el enfermo realiza.

### **1.5.2. MANIFESTACIONES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS Y ACTIVIDAD FÍSICA**

Los problemas de una determinada articulación provocan un desuso que desencadenará una hipotrofia muscular y posiblemente un cambio en el tipo de fibra muscular.<sup>380</sup> En la revisión sistemática de Gomis et al, se apunta que la atrofia muscular y la inestabilidad articular aumentan la vulnerabilidad ante las demandas mecánicas, aumentando el riesgo de lesión y estableciendo un perjudicial círculo vicioso.<sup>63,124</sup> Además, ha sido publicado que los pacientes hemofílicos presentan un moderado déficit de los mecanismos de equilibrio, lo que supone mayor riesgo de caída.<sup>88</sup> También es conocido que los pacientes jóvenes con historia de hemartros en el tobillo presentan cambios biomecánicos (cinéticos y cinemáticos) durante el ciclo de la marcha.<sup>328</sup> Por otro lado, la limitación física reduce la carga ósea, pudiendo conducir a una desmineralización del hueso.<sup>147</sup>

Las respuestas médicas en cuanto a la posibilidad de que los pacientes hemofílicos participen en deportes han sido muy variadas; y generalmente han ido de la mano de las diferentes modalidades de tratamiento hematológico. Hasta 1970 las actividades físicas estaban contraindicadas. Posteriormente las opiniones de los autores en

cuanto al ejercicio físico y deporte, han ido cambiando y actualmente son favorables.<sup>124</sup> Ciertamente, hoy se sabe que los pacientes con hemofilia, pueden y deben ser motivados para realizar actividades físicas.

Además, el desarrollar un buen estado físico disminuye considerablemente el riesgo de hemorragias articulares espontáneas, de derrames cerebrales, de cardiopatía, de diabetes y de hipertensión arterial.<sup>194</sup>

La actividad física regular ayuda a mantener una buena condición física general, proporcionando una función músculo-esquelética normal, lo que es un factor protector a la hora de desarrollar los sangrados musculares y articulares.<sup>317</sup>

Deben mantenerse condiciones seguras, como son unos niveles mínimos de factor de la coagulación con profilaxis y una evaluación cuidadosa del estado físico del paciente, para seleccionar el deporte más adecuado para cada caso.<sup>316</sup> Los progresos en los tratamientos profilácticos han favorecido la seguridad en la práctica deportiva, aunque, obviamente, persiste el riesgo de sangrado ante traumatismos graves. En los pacientes con hemofilia la práctica de ejercicio físico y de deportes adecuados, no sólo influye en su bienestar físico, sino también en su bienestar psicológico y emocional.<sup>194</sup> Aunque los enfermos con hemofilia todavía perciben barreras psico-sociales para la actividad física, se ha descrito que con un ambiente social y un soporte médico adecuados, estos pacientes pueden ser tan activos físicamente como las personas sanas de su edad.<sup>45</sup>

La educación en cuanto a la elección del deporte más apropiado y como optimizar su participación sin riesgos resulta esencial para prevenir los sangrados osteoarticulares.<sup>317</sup>

Los factores que contribuyen al desarrollo de una adecuada condición física son: potencia, volumen, velocidad de contracción, resistencia y coordinación.

Algunos autores han sugerido la necesidad de más estudios sobre el papel de la educación física en el tratamiento de los pacientes con coagulopatías.<sup>27</sup> Los factores que influyen en la elección del deporte son: los gustos, la habilidad, la experiencia previa y la actitud de los compañeros. Es muy importante que los participantes aprendan las habilidades básicas del deporte y entrenen habitualmente, con un entrenador, y con la equipación y protección adecuadas.<sup>132</sup>

Entre los deportes recomendados se encuentran la marcha, el ciclismo y la natación.<sup>63,124</sup> Otros son el badminton, bolos, ciclismo, danza, pesca, golf, senderismo, vela, tenis de mesa, buceo y yoga.<sup>157</sup> Sin embargo, se desaconsejan deportes de impacto que puedan desencadenar sangrados.<sup>63</sup>

La *American Pediatric Society* estableció tres grupos de deportes entre los pacientes con hemofilia, clasificándolos como de riesgo alto, medio o bajo. Sin embargo, hay algunos enfermos hemofílicos que practican deportes de contacto durante años (clasificados como de alto riesgo) sin presentar sangrados.

Por ello, en los últimos años han surgido nuevas clasificaciones basadas en nuevos criterios y que hacen hincapié en que la decisión de practicar o no un deporte depende más de características individuales del paciente que de estados clínicos. Así, entre los nuevos parámetros usados para recomendar un deporte en un enfermo hemofílico se encuentran:

1) Características del deporte: aspectos biomecánicos del deporte, nivel de dificultad para aprender la técnica y riesgo de lesiones.

2) Características del paciente: peso, edad, antecedentes de lesiones, práctica de ejercicio previo y capacidad física y habilidad del paciente.<sup>194</sup>

Seuser et al, han desarrollado un método que evalúa el equilibrio y la coordinación, la flexibilidad, la fuerza del torso, la resistencia aeróbica y la masa corporal, a partir de la cual se recomiendan unos u otros deportes.<sup>316</sup>

También hay que recordar que no existen deportes 100% seguros, ya que todos tienen sus ventajas y sus inconvenientes.<sup>124</sup> Por otro lado, probablemente las terapias modernas de la hemofilia ampliarán el espectro de las posibilidades deportivas.<sup>105</sup>

## **1.6. INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN CLÍNICA MÚSCULO-ESQUELÉTICA**

Durante muchos años, la valoración del grado de lesión articular se ha llevado a cabo mediante dos sistemas de puntuación, uno basado en la exploración ortopédica y otro basado en criterios radiológicos, ambos aprobados por la Federación Mundial de Hemofilia. Hoy en día la mejora terapéutica en hemofilia ha hecho necesaria la búsqueda de nuevas técnicas de valoración articular.<sup>197</sup>

La Cirugía Ortopédica y la Rehabilitación tienen una especial importancia terapéutica en las lesiones osteomusculares de la hemofilia. Sin embargo, como hemos visto, la función del médico especialista del aparato locomotor, no es sólo tratar las complicaciones articulares, sino también explorar y valorar periódicamente al paciente para prevenir y detectar posibles problemas músculo-esqueléticos.

Para hacer la evaluación clínica, la Federación Mundial de Hemofilia recomienda el protocolo de exploración de **Gilbert** (1980),<sup>115</sup> que constituye la mejor herramienta y la más conocida para la evaluación clínica osteomuscular de la hemofilia. La escala de Gilbert puntúa 7 items relacionados con la desestructuración anatómica, las alteraciones biomecánicas y la deformidad. Cada item suma 0, 1 o 2 puntos según los hallazgos encontrados en la exploración clínica, pudiendo alcanzar una puntuación mínima de 0 puntos y máxima de 12 puntos en rodilla y tobillo y de 10 en codo. Las mediciones para el control evolutivo de la artropatía hemofílica deben hacerse lejos de un proceso articular agudo. Sin embargo, este instrumento de examen físico puede resultar poco sensible en niños y en fases precoces de la enfermedad articular.<sup>197</sup>

Por ello se han desarrollado otros protocolos de valoración, como el de Manco-Johnson,<sup>205</sup> el de Petterson,<sup>248</sup> el de la Unidad de Coagulopatías Congénitas del Hospital La Fe de Valencia,<sup>254</sup> el del Grupo Europeo Pediátrico (escala de Estocolmo)<sup>139</sup> y los más recientes de Manco-Johnson et al, que son más precisos: el Colorado PE-1 para adultos, el Colorado PE-0,5 para niños mayores de 7 años, y el *Child* PE para niños de entre 1 y 6 años.<sup>206</sup>

La última escala desarrollada con este propósito ha sido la desarrollada en 2008 por el Grupo de Trabajo de Expertos en Fisioterapia, llamada *Hemophilia Joint Health Score 2.0 (HJHS)*.<sup>89</sup> Se ha sugerido su uso para medir el estado músculo- esquelético y evaluar la efectividad de las terapias en hemofilia.<sup>307</sup>

Sin embargo, hasta que no se unifiquen nuevos criterios de valoración, la escala más utilizada sigue siendo la de Gilbert que se muestra en la Tabla 5.



Tabla 5. Escala de evaluación clínica osteomuscular de la hemofilia de Gilbert		
<b>Inflamación</b>	0	No
	2	Presente (añadir S en caso de sinovitis)
<b>Atrofia muscular</b>	0	<1 cm
	1	Presente
<b>Deformidad axial</b> (rodilla y tobillo)	0	0 a 7° de valgo
	1	8 a 15° de valgo ó 0 a 5° de varo
	2	>15° de valgo o >5° de varo
<b>Crepitación</b>	0	No
	1	Presente
<b>Movilidad articular</b>	0	Pérdida <10% del total del recorrido
	1	Pérdida del 10-33% del recorrido
	2	Pérdida >33% del recorrido
<b>Contractura en flexión</b> (irreducible)	0	<15%
	1	>15%
<b>Inestabilidad</b>	0	No
	1	Presente. No interfiere con la función. No precisa férula
	2	Si interfiere con la función y/o precisa férula

#### *Valoración del ítem "inflamación"*

La presencia o ausencia de inflamación se detecta fácilmente al comparar una articulación con su contralateral. Para calificarlo como sinovitis (representado con una S), debemos diferenciar bien la hipertrofia sinovial de los pequeños derrames articulares.

#### *Valoración del ítem "atrofia muscular"*

No resulta fácil si las articulaciones de ambos hemicuerpos están afectadas, porque no existen perímetros musculares de referencia en la población normal. Se miden, mediante circimetría, los vientres musculares de bíceps y tríceps en el codo, del cuádriceps femoral en

la rodilla y del tríceps sural en el tobillo. La ecografía nos permitirá medir exactamente el tamaño muscular eliminando el componente de piel, tejido subcutáneo y grasa.<sup>254</sup>

*Valoración del ítem "deformidad axial"*

En los protocolos de Gilbert y Colorado esta medición se realiza sólo en rodilla y tobillo. Lo más difícil es la medición angular exacta del varo-valgo, que en el caso del tobillo debe hacerse en carga con ayuda de un podoscopio.

*Valoración del ítem "crepitación en el movimiento"*

Habitualmente el paciente lo refiere y además es fácilmente perceptible, incluso audible, durante la movilización articular.

*Valoración del ítem "movilidad articular"*

Todos los protocolos de valoración incluyen el recorrido articular. Mediremos en grados el recorrido analítico en el plano de cada movimiento mediante goniómetro. Se ha estipulado que los errores de medición son de hasta 10° por un error de hasta 1 cm en la situación correcta del goniómetro. Es necesario conocer los rangos articulares normales y el punto de partida de la medición.<sup>254</sup>

*Valoración del ítem "contractura en flexión"*

Se refiere a la deformidad en flexo de la articulación estudiada; se puntúa según los grados de flexo irreductible correspondan a más o menos del 15% del recorrido articular. La medida se tomará también con un goniómetro.

*Valoración del ítem "inestabilidad"*

Es un concepto bastante complejo, relacionado con el grado de destrucción articular. Se considera 1 punto cuando la inestabilidad articular no interfiere con la función ni precisa férula y 2 puntos cuando la función se ve limitada o precisa férula/ortesis para mejorar la funcionalidad.<sup>254</sup>

La Tabla 6 representa la comparación de los ítems y puntuaciones utilizadas en las diferentes escalas de Gilbert y Colorado para evaluar la clínica osteoarticular.

Tabla 6. Comparación de los ítems y puntuaciones utilizadas en las diferentes escalas de Gilbert y Colorado para evaluar la clínica osteoarticular.					
<b>Conceptos</b>	Gilbert	Manco-Johnson et al (Colorado)	Colorado PE-1 (adultos)	Colorado PE 0,5 (>7 años)	Child PE (1-6 años)
Hinchazón	2	2	3	2	3
Atrofia muscular	1	2	3	2	3
Deformidad axial	2	2	2	2	2
Crepitantes	1	2	3	2	3
Recorrido articular	2	3	3	2	3
Contractura en flexión	2	3	3	2	3
Inestabilidad	2	2	2	2	-
Dolor	3	3	3	3	3
Dolor en reposo	-	-	3	3	3
Alteración de la marcha	-	3	3	3	-
Fuerza	-	3	2	2	3
Yesos u ortesis	-	-	-	-	3

Actualmente el objetivo, por parte de los equipos multidisciplinares que atienden a los pacientes hemofílicos, es unificar criterios e insistir en la conveniencia del estudio clínico-radiológico en los estadios precoces de la artropatía hemofílica.<sup>197,254</sup>

## **1.7. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS MÚSCULO-ESQUELÉTICAS DE IMAGEN**

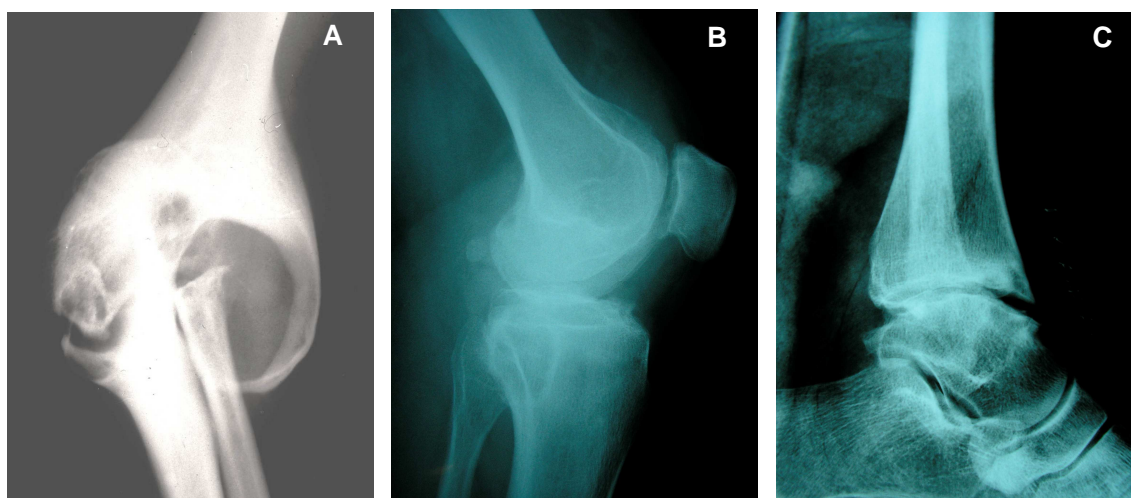
Por razones prácticas, muchos autores han tratado de dividir el proceso degenerativo articular en diferentes estadios clínicos y radiológicos.<sup>121</sup> Se han utilizado varias técnicas diagnósticas de imagen, para valorar los cambios articulares en las personas con hemofilia. Dichas técnicas se describen a continuación.

Clásicamente la más utilizada ha sido la radiografía simple; sin embargo, varios trabajos han demostrado que el estudio radiológico es un indicador pobre del estado clínico del paciente.<sup>205</sup>

### **1.7.1. RADIOLOGÍA SIMPLE**

La radiografía simple sigue siendo el método estándar de evaluación articular en la artropatía hemofílica, aunque presenta limitaciones en cuanto a las lesiones de tejidos blandos y a la proliferación sinovial. La figura 12 muestra imágenes radiográficas típicas de codo, rodilla y tobillo de pacientes hemofílicos.

En estadios precoces, las radiografías convencionales son normales en enfermos con alteraciones morfológicas ya presentes. Sin embargo, por otro lado, tienen las ventajas de ser fácilmente disponibles, de que las proyecciones son estándar y de que sus resultados son prácticamente instantáneos.



**Figuras 12. Imágenes radiográficas de codo (A), rodilla (B) y tobillo (C) de pacientes hemofílicos. Se observan los signos típicos de la artropatía hemofílica (degeneración y destrucción articular).**

Se han desarrollado varias clasificaciones de la artropatía hemofílica según los hallazgos radiológicos; en los años 80 se presentaron dos métodos de valoración radiográfica, cuyo uso está muy extendido: la escala de Arnold y Hilgartner desarrollada en EEUU,<sup>15</sup> y la de Petterson desarrollada en Europa y que es la adoptada por la Federación Mundial de Hemofilia.<sup>246</sup>

La escala de **Arnold y Hilgartner**,<sup>15</sup> descrita en 1977, es una escala métrica progresiva de 5 estadios, que refleja la secuencia de los cambios de la articulación, describiendo los peores hallazgos y limitaciones, incluidos los de los tejidos blandos; de modo que el estadio se asigna de acuerdo a los peores hallazgos encontrados en la articulación. Ha sido criticada, porque la mayoría de las articulaciones se sitúan en un estadio IV.<sup>127</sup> Esta escala radiológica queda representada en la Tabla 7.

Tabla 7. Escala de evaluación radiológica de Arnold y Hilgartner (1977). <sup>15</sup>	
Estadio	Hallazgos
0	Articulación normal
I	No anomalías óseas: inflamación de tejidos blandos
II	Osteoporosis y sobrecrecimiento epifisario; no erosiones; no estrechamiento del espacio articular
III	Quistes óseos subcondrales; rótula cuadrangular; ensanchamiento de la escotadura intercondílea distal femoral y humeral
IV	Hallazgos del estadio III más avanzados: estrechamiento del espacio cartilaginoso
V	Contractura fibrosa articular; pérdida del espacio del cartílago articular; marcado ensanchamiento epifisario y desorganización marcada de la articulación

La escala de **Petterson**, descrita en 1980,<sup>246</sup> es una escala métrica acumulativa, en la que la presencia de diferentes hallazgos radiológicos encontrados va sumando puntos hasta determinar el estadio de las anomalías articulares encontradas; no incluye los tejidos blandos. Tiene la ventaja de valorar de manera independiente cada uno de las posibles anomalías articulares.<sup>121</sup> La escala radiológica de Petterson es ampliamente reconocida y se representa en la Tabla 8.

Tabla 8. Escala de evaluación radiológica de Petterson (1980). <sup>246</sup>		
Tipo de cambio	Hallazgos	Puntuación
Osteoporosis	Ausente	0
	Presente	1
Ensanchamiento epifisario	Ausente	0
	Presente	1
Superficie subcondral irregular	Ausente	0
	Parcial	1
	Total	2
Estrechamiento del espacio articular	Ausente	0
	Espacio articular >1mm	1
	Espacio articular <1mm	2
Formación de quistes subcondrales	Ausente	0
	1 Quiste	1
	>1 Quiste	2
Erosión de los márgenes articulares	Ausente	0
	Presente	1
Incongruencia de los extremos óseos que articulan	Ausente	0
	Poca	1
	Pronunciada	2
Deformidad articular (angulación y/o desplazamiento entre huesos que articulan)	Ausente	0
	Poca	1
	Pronunciada	2
<i>Posible puntuación de la escala</i>		0-13

La mayor desventaja de la radiología simple es que subestima el grado de patología articular real y sobre todo los cambios en las partes blandas, en especial la sinovitis. Presenta muchas dificultades para distinguir una proliferación sinovial de un derrame articular.<sup>121</sup> La pérdida de cartílago puede determinarse por la disminución del espacio articular, aunque los quistes óseos y erosiones precoces pueden pasar desapercibidos.

La radiografía no es útil en niños con hemofilia; su uso más apropiado es en pacientes adultos con enfermedad articular avanzada, para determinar los hallazgos típicos de la artropatía hemofílica.<sup>32</sup>

En el estudio de Silva et al, la fiabilidad interobservador fue baja para la escala de evaluación radiológica de Arnold y Hilgartner (Kappa 0,35), pero aún menor para la escala de Petterson (Kappa 0,06); la fiabilidad intraobservador fue moderada para la escala de Arnold y Hilgartner (Kappa 0,57) y baja para la escala de Petterson (Kappa 0,22).<sup>323</sup> El crecimiento en los últimos años del uso de la radiografía digital es más sensible para detectar pequeños cambios que la radiología convencional, mejorando el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes.<sup>153</sup>

### **1.7.2. ULTRASONOGRAFÍA (ECOGRAFÍA)**

La ultrasonografía es una técnica fácilmente disponible, económica, no invasiva y sin efectos secundarios. Es ideal para determinar la presencia, extensión y la inflamación de los tejidos blandos, para detectar líquido intra-articular y para hacer el seguimiento y los ajustes del tratamiento en los hemartros y en los casos de sinovitis.<sup>60</sup>

La valoración clínica de un hemartros y su evolución deben basarse en una metodología bien establecida. La ecografía es un método objetivo que hace posible controlar la evolución del hemartros e identificar sus posibles resangrados. De hecho, ya se han desarrollado protocolos de visualización articular mediante ecografía, con el objetivo de sistematizar la exploración.<sup>168,256</sup>

La evaluación de las articulaciones inflamadas mediante ecografía, es particularmente pertinente en pacientes con hemofilia en los



estadios precoces de la enfermedad ya que puede diferenciar entre el grosor de la sinovial y el cartílago, y entre la hipertrofia sinovial y el derrame articular.<sup>121</sup> Ello ha permitido establecer 4 grados de afectación sinovial.<sup>13</sup> (Tabla 9)

Tabla 9. Grados de sinovitis mediante ecografía. <sup>13</sup>	
Grado 0	Normal
Grado I	Capa sinovial con superficie lisa y regular
Grado II	Capa engrosada con superficie irregular
Grado III	Presencia de vellosidades sinoviales

Tras los hemartros, la sinovial se visualiza engrosada y como una banda irregular hipoeoica sobre un cartílago hialino anecoico. Cuando hay degeneración cartilaginosa, el cartílago aparece rasgado, con su banda hipoeoica irregular y presencia de quistes subcondrales.<sup>28</sup> El efecto *Doppler* ha demostrado aumento de la vascularización en la sinovial, como parte del proceso inflamatorio.<sup>60</sup> Además es eficaz en la localización de osificaciones heterotópicas, hemorragias bursales y sangrados inter o intramusculares.<sup>197</sup> Únicamente la ecografía, no es útil para distinguir el líquido sanguíneo del infectado, siendo en ese caso los parámetros clínicos y analíticos imprescindibles.<sup>28</sup>

Klukowska et al, estudiaron las articulaciones de niños con hemofilia grave, mediante evaluación clínica, radiografía y ultrasonidos, y describieron que cuando radiográficamente el daño articular era mínimo o moderado, la ecografía mostraba un incremento del líquido sinovial con una considerable hipertrofia e inflamación.<sup>174</sup> En cambio, cuando los cambios radiográficos eran marcados, la ecografía mostraba una cantidad normal de líquido con poca inflamación aunque con intensa hipertrofia sinovial.<sup>121</sup>

Parece haber una buena correlación entre el daño cartilaginoso y la progresión de los cambios óseos observados en la ecografía (US) y en la resonancia magnética (RM). Por tanto la ecografía es una buena técnica para evaluar el líquido articular, la sinovial y el cartílago de los pacientes con hemofilia.<sup>121</sup> Sin embargo, la imposibilidad de acceder a toda la superficie articular y de valorar simultáneamente el hueso, reduce su operatividad en la práctica.<sup>60</sup>

Se ha aconsejado la ultrasonografía como modalidad complementaria cuando la RM sea difícil de realizar y para valorar la artropatía hemofílica, por ejemplo en niños que no puedan ser sedados; es una técnica que permite valorar los cambios en los tejidos blandos, que son los cambios más precoces en la artropatía hemofílica.<sup>381</sup>

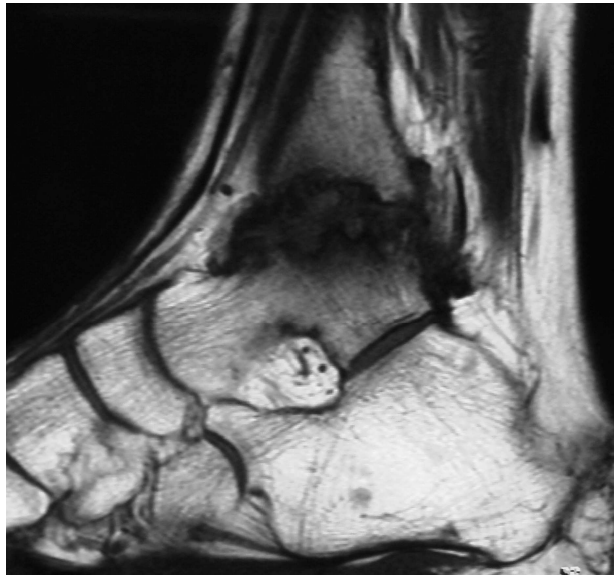
La implantación de transductores de alta frecuencia y las capacidades de color/potencia del Doppler ofrecen nuevas posibilidades en el uso clínico de la ecografía en la artropatía hemofílica.<sup>72</sup> De hecho, la ecografía presenta algunas ventajas frente a la RM. Una de ellas es la capacidad de diferenciar la hipertrofia sinovial y los depósitos de hemosiderina, lo cual no es posible con la RM en gradiente eco debido a los artefactos que produce la hemosiderina extracelular.<sup>77</sup>

### **1.7.3. RESONANCIA MAGNÉTICA**

Cuando la radiografía convencional detecta cambios articulares, generalmente la artropatía ya está avanzada y es irreversible; de ahí la importancia de usar técnicas de imagen capaces de detectar los cambios iniciales.<sup>238,247</sup> La resonancia magnética (RM) tiene una alta resolución espacial y capacidad para distinguir los elementos intra-articulares (Figura 13). También para evaluar hemartros, hipertrofia sinovial, depósitos de hemosiderina, daños focales cartilaginosos, lesiones óseas, hueso subcondral y quistes; todos ellos son hallazgos que no pueden ser detectados con radiografía, por ello se considera

la RM actualmente el patrón oro (*gold estándar*) para el estudio exhaustivo de las articulaciones.<sup>76,77,236,237</sup>

Además, la RM permite detectar pseudotumores óseos, hematomas musculares y otros problemas osteo-articulares. La imagen en RM ha avanzado mucho en las últimas décadas gracias a las mejoras en antenas y en secuencias, lo que ha permitido una mayor resolución y un mejor contraste tisular. Sin embargo presenta tres problemas: la accesibilidad, la complejidad de la exploración y el hecho de que actualmente todavía no se haya establecido un consenso para evaluar con criterios comunes los hallazgos detectados mediante la misma.<sup>197</sup>



**Figura 13. Imagen lateral de tobillo mediante resonancia magnética potenciada en T1, que muestra la sinovitis hemofílica presente a nivel de la articulación tibio-astragalina.**

Además de las imágenes potenciadas en T1 y T2, se están usando las imágenes potenciadas en T2 con gradiente eco, que pueden ofrecer mejor resolución espacial. Esta modalidad permite evaluar los productos de degradación de la sangre, de modo que los depósitos de hemosiderina son negros en contraste con los tejidos adyacentes que son grisáceos.<sup>210</sup>

La RM es útil en el diagnóstico, estadiaje y tratamiento de los pacientes con artropatía hemofílica. Los parámetros a valorar con la RM son, derrame o hemartros, hipertrofia sinovial, erosiones óseas, quistes subcondrales y pérdida de cartílago articular.

Un estudio actual demostró que la profilaxis primaria con factor puede prevenir el daño articular y disminuir la frecuencia de sangrados en pacientes jóvenes con hemofilia grave, usando la RM como método de medida del daño articular.<sup>211</sup> Parece haberse demostrado que la RM es útil para detectar microhemorragias crónicas en pacientes en profilaxis sin evidencia de sangrados, por tanto, puede ser una buena herramienta para detectar los cambios articulares subclínicos en pacientes con hemofilia grave.<sup>77</sup>

Pergantau et al, observaron con RM un 55,4% de sinovitis crónica en articulaciones que habían sido diagnosticadas clínicamente y radiológicamente como normales.<sup>244</sup> Como resultado de los hallazgos de la RM, hubo cambios significativos en el manejo de los pacientes.

Funk et al, demostraron una buena correlación entre el número de sangrados articulares y el grado de artropatía, tanto con los rayos X como con la RM, aunque esta última reveló los cambios articulares de forma más precisa y más precoz.<sup>107</sup>

Sin embargo, la RM es más costosa, menos accesible y requiere más tiempo que otras pruebas de imagen. Además, en niños suele requerir sedación. Aunque la objetividad que, en la actualidad proporciona la RM, es extraordinaria, resulta utópico poder realizar estudios semanales de RM para evaluar la evolución de un hemartros, pues el coste económico sería demasiado alto.

Para medir la artropatía se han creado varias escalas basadas en los hallazgos con RM.<sup>73,107,198,199,326,237</sup>

Nuss et al, desarrollaron una escala progresiva de RM de 4 categorías, la escala de **Denver** que otorga la mayor puntuación a la pérdida de cartílago articular.<sup>171,237</sup> Se ha descrito que las escalas clínicas y de Petterson subestiman los cambios articulares en comparación con la escala de Denver.<sup>244</sup>

En un estudio multicéntrico europeo, Lundin et al, desarrollaron independientemente una **escala Europea** de RM para evaluar la artropatía.<sup>198</sup> Es una escala aditiva que divide a cada categoría de cambios patológicos presentes en la artropatía hemofílica en varios grados a los que otorga distintas puntuaciones, teniendo en cuenta la presencia de quistes subcondrales, irregularidad/erosión subcondral y destrucción condral, que colectivamente representa hemartros, hipertrofia sinovial y depósitos de hemosiderina.

En 2005, el subgrupo internacional de expertos en RM del *Internacional Prophylaxis Study Group (IPSG)* presentó una escala preliminar, que combinaba la escala Denver y la Europea.<sup>74,76,199</sup> El esquema de puntuación incluye una escala progresiva de 10 pasos y una escala aditiva de 20 pasos con definiciones idénticas de pasos, con el objetivo de facilitar la comparación internacional de datos de artropatía hemofílica en RM.<sup>199</sup>

Las escalas de evaluación son importantes para establecer un lenguaje común de lectura y un criterio universal de interpretación. Se requiere que las imágenes sean obtenidas utilizando los mismos protocolos y sean evaluadas por radiólogos que tengan experiencia.

El uso de un protocolo estricto de estudio de imagen nos permitirá construir escalas objetivas para clasificar la enfermedad articular. Un rastreo (*screening*) precoz de artropatía hemofílica para detectar la presencia temprana de daño sinovial o cartilaginoso nos permitirá recomendar el uso del tratamiento profiláctico y/o de la sinoviortesis

radiactiva para evitar la presencia crónica de sangre en la articulación.<sup>255</sup>

La RM tiene una capacidad superior de imagen, en comparación con el TC y la radiología simple en cuanto a detectar cambios articulares; por ello debe incluirse en los protocolos de evaluación articular de los pacientes con hemofilia, como la primera opción entre las modalidades de clasificación radiológica. Además representa una herramienta imprescindible para detectar hemartros subclínicos.<sup>378</sup>

Además de las ya mencionadas modalidades de imagen convencionales, en el futuro se impondrán las técnicas funcionales de imagen, como la señal "dependiente del nivel de oxígeno en la sangre" (en inglés, "*Blood Oxygen Level Dependent*") o el uso de nanopartículas magnéticas de óxido de hierro ("*ultrasmall superparamagnetic iron-oxide contrast-enhanced*") para la cuantificación de macrófagos sinoviales hierro-positivos en los tejidos blandos. También el mapeo de T1 y T2 ("*T1 and T2 mapping MRI*"), la biomicroscopia ultrasónica ("*ultrasound biomicroscopy*"), el ultrasonido (US) con contraste por microburbujas ("*microbubble contrast-enhanced US*") y la tomografía con emisión de positrones ("*positron emission tomography*"), pueden ayudarnos a entender la base biológica de los acontecimientos fisiológicos tempranos que tiene lugar en la artropatía hemofílica y son una promesa para el mejor manejo de dicha enfermedad.<sup>75</sup>

## **1.8. TRATAMIENTO HEMATOLÓGICO DE LA HEMOFILIA**

El tratamiento sustitutivo con el factor de la coagulación deficitario en hemofilia, y sobre todo la introducción de los concentrados de factor, ha reducido significativamente la morbilidad debida a los sangrados. Además se ha conseguido mejorar considerablemente la calidad de vida de los pacientes y de sus familias, lo que ha

permitido una mayor integración social y laboral de los enfermos.<sup>36,324</sup>

La hemofilia continúa siendo uno de los primeros objetivos de diversas terapias génicas y celulares. De hecho existen ya varios ensayos clínicos sobre transferencia génica en hemofilia.<sup>187,214</sup>

En este apartado vamos a centrarnos en la terapia sustitutiva mediante los factores deficitarios, que por el momento sigue siendo el tratamiento más extendido entre los pacientes hemofílicos.

### **1.8.1. RECUERDO HISTÓRICO**

Antes de 1840 los tratamientos usados en la hemofilia eran los siguientes: cauterización, hielo e inmovilización, inhalación de oxígeno, extracto de bromuro, de clara de huevo, de hormonas femeninas, uso tópico de veneno de víbora de Russel, inyecciones de adrenalina, citrato sódico y lactato cálcico, incluso irradiación esplénica. Sin embargo, con todo ello la tasa de mortalidad era muy elevada durante la adolescencia.<sup>69,339</sup>

En 1840 se llevó a cabo la primera transfusión de sangre a un niño de 11 años; el éxito de este caso supuso el inicio de la era transfusional. Unos 100 años más tarde, se conoció la relación entre la transfusión y la reposición temporal del factor de coagulación. Desde entonces el tratamiento de la hemofilia se centró en el aporte del factor deficitario.<sup>69,293</sup>

A mitad de los años 50 se comenzó a usar el plasma fresco congelado procedente de donantes. La creencia de que no iba a haber donantes suficientes hizo que se introdujera la administración de plasma procedente de animales como el cerdo o el buey, que no

estaba exenta de efectos secundarios (por lo que se usó poco tiempo).<sup>156,339</sup>

En 1964, Pool y Shannon, descubrieron los crioprecipitados, que significaron un gran logro en el tratamiento sustitutivo con FVIII, y que pronto se comercializaron.<sup>251</sup> Al mismo tiempo apareció el concentrado de complejo protrombótico, un producto rico en factor IX, que también contenía los factores II, VII y X, útil en el tratamiento de la hemofilia B.<sup>42</sup>

Los primeros concentrados que se usaron fueron los liofilizados de pureza intermedia de factores VIII y IX, que permitieron grandes mejorías en la esperanza y calidad de vida de los pacientes. Sin embargo este optimismo sufrió un cambio radical cuando se confirmaron las transmisiones de hepatitis y de la inmunodeficiencia humana que afectaron al 90% y al 50% de la población hemofílica, respectivamente.<sup>122</sup>

A partir de 1987 se desarrollaron los métodos de purificación cromatográfica con anticuerpos monoclonales que permitieron la producción de concentrados de factor de alta pureza; tres años más tarde se desarrolló el rastreo (*screening*) obligatorio de detección vírica en donantes.<sup>69,196</sup>

Con el comienzo de la era de la ingeniería genética, se clonó el gen del factor VIII que permitió el tratamiento sustitutivo con factor recombinante.<sup>40</sup>

Los grandes avances de los últimos 40 años, han aportado mucha calidad de vida y seguridad viral a nuestros pacientes. Actualmente el objetivo fundamental es la prevención de las complicaciones músculo-esqueléticas mediante la instauración del tratamiento sustitutivo con factor.



### **1.8.2. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO A DEMANDA**

El tratamiento a demanda consiste en aplicar el concentrado de factor de la coagulación deficitario para detener la hemorragia tras su aparición. La elección del tipo de concentrado se hará en términos de seguridad, eficacia y coste.<sup>313</sup> La infusión del factor debe hacerse lo más precozmente posible para minimizar las secuelas del sangrado. Por ello existe la posibilidad de administración domiciliaria, por el propio paciente o sus familiares; sin embargo, a veces el enfermo puede no detectar el hemartros hasta que la articulación esté francamente inflamada y dolorosa.<sup>200</sup>

Todavía no existe consenso en cuanto a la dosis óptima de factor a administrar en los distintos tipos de hemorragia. Dado que existe una gran diferencia entre pacientes en cuanto a su recuperación plasmática y vida media de los factores VIII y IX, serán de gran utilidad los estudios farmacocinéticos para ajustar la dosis.<sup>69</sup>

Para controlar las hemorragias leves se precisan niveles en sangre de factor de 0,3-0,5 UI/ml, lo que se consigue administrando 25 UI/kg de factor VIII y 50 UI/kg de factor IX durante 2-3 días.<sup>69,263</sup> Sin embargo, en las hemorragias músculo-esqueléticas graves, habrá que alcanzar unos niveles de factor en sangre mayores a 0,5 UI/ml y en caso de cirugía mayor, será necesario normalizar los niveles de factor sanguíneo.<sup>69</sup>

En un estudio internacional multicéntrico se demostró que la administración de factor a demanda, incluso a dosis altas, no es eficaz para prevenir el desarrollo de artropatía hemofílica.<sup>6</sup> También, otros autores analizaron los pacientes con hemofilia grave que recibían un régimen de tratamiento a demanda con periodos de profilaxis de duración variable. Concluyeron que dicha modalidad de tratamiento era insuficiente para proporcionar una buena calidad de vida y prevenir la artropatía.<sup>21,351</sup>

### 1.8.3. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO PROFILÁCTICO

La prevención de cualquier sangrado articular es el objetivo principal de la terapia en hemofilia. En una reunión celebrada en Londres en el 2002, donde se reunieron especialistas en hemofilia de diferentes países del mundo se definió profilaxis como el tratamiento, por inyección intravenosa, de concentrado de factor con el objetivo de prevenir un sangrado. También se definieron los conceptos de profilaxis primaria y secundaria, hasta entonces controvertidos.<sup>30</sup>

Se define como profilaxis primaria como al tratamiento con factor a largo plazo antes de los 2 años de vida, o tras haber sufrido el paciente no más de un hemartros. Se hace referencia a profilaxis secundaria cuando el tratamiento con factor a largo plazo no cumple criterios de profilaxis primaria.<sup>30</sup> Se considera a largo plazo, al tratamiento aplicado durante 52 semanas al año, hasta la adolescencia.<sup>30</sup>

Actualmente el uso de tratamiento profiláctico tiene 3 décadas de experiencia y los estudios observacionales sugieren que la profilaxis continuada es superior a la modalidad a demanda, en cuanto a retrasar o prevenir el desarrollo de sangrados y artropatía.<sup>30</sup>

La profilaxis con factor pretende convertir a las personas con hemofilia grave en personas con hemofilia moderada, es decir, mantener niveles de factor >1% de forma constante, mediante la administración intravenosa de concentrado de factor, 2 ó 3 veces por semana. Es sabido que el fenotipo moderado tiene sustancialmente menos hemartros y menor grado de artropatía a largo plazo.<sup>2,29,186,3632</sup> Sin embargo, el objetivo estándar de mantener niveles superiores al 1% no tiene en cuenta ni la gran variedad en el aclaramiento y la vida media de los factores de coagulación, ni la gran variedad clínica, entre pacientes hemofílicos.<sup>30</sup>

Es sabido que existe una variabilidad clínica considerable entre enfermos incluso con los mismos niveles de factor circulante. Cómo evaluar e incorporar esta variabilidad en las decisiones de intensidad y duración de la profilaxis sigue siendo un tema sin resolver.<sup>49</sup>

Por tanto, con estudios farmacocinéticos se puede determinar la dosis mínima y el intervalo para cada paciente; además, esto permitiría reducir el consumo total de factor. El estudio de Hilliard et al, demostró que los niños (entre 1 y 2,5 años) tratados con pautas de profilaxis individualizadas, mostraban un mínimo daño articular, dolor y disfuncionalidad.<sup>141</sup>

Aunque universalmente, se acepta que la profilaxis disminuye significativamente los episodios de sangrado articular y el riesgo de lesión articular,<sup>216</sup> dicho riesgo no desaparece completamente.<sup>232,283</sup> En el trabajo de Lucía et al, publicado en 2005, que tomaba en consideración pacientes en profilaxis primaria y secundaria, se describió que los hemartros se producen anualmente con una incidencia media del 20,14%.<sup>197</sup> También se ha expresado la importancia de la profilaxis hematológica en la prevención de los procesos degenerativos articulares, aunque haciendo mención a que, una vez iniciado el proceso degenerativo articular, este evoluciona irreversiblemente hacia la artropatía hemofílica.<sup>254</sup>

Aunque la profilaxis puede minimizar la hipertrofia sinovial y el daño articular, lo cierto es que sólo un pequeño porcentaje de la población mundial con hemofilia grave puede beneficiarse de esta forma de tratamiento, por cuestiones puramente económicas.<sup>111</sup>

#### **1.8.3.1. Profilaxis primaria**

La profilaxis primaria se define como el inicio del tratamiento con factor continuado y a largo plazo antes de los 2 años de edad o tras haber tenido no más de un sangrado articular, independientemente

de la edad. Esta es la tendencia actual.<sup>33</sup> El "tratamiento continuo y a largo plazo" implica tratar durante 52 semanas por año hasta la adolescencia.<sup>305</sup>

Sorprende las permanentes dificultades para establecer un régimen de tratamiento unificado. Actualmente se usan 3 estrategias de tratamiento profiláctico: son las de los centros suecos, canadienses y franceses. Los protocolos difieren sobre todo en términos de la frecuencia de tratamiento. Los tres protocolos persiguen el objetivo de prevenir los sangrados.<sup>50</sup> Actualmente el régimen sueco de profilaxis es el más recomendado. Está basado en la administración de 20-40 UI/kg de FVIII tres veces por semana y 25-40 UI/kg de FIX dos veces por semana.<sup>305</sup> Un mejor entendimiento de la historia natural de la deficiencia del factor y la determinación de los predictores del fenotipo de sangrado, serán la clave para optimizar los regímenes profilácticos. Por ello, deberían ser llevados a cabo estudios farmacocinéticos antes de iniciarse la profilaxis.<sup>306</sup>

En el estudio de Fisher et al, los pacientes con hemofilia grave y un protocolo de profilaxis discontinuo tendieron a presentar un grado de artropatía peor medido por la escala de Petterson (media de 8 puntos frente a 4) que los pacientes con profilaxis continua.<sup>100</sup>

Hoy en día la comunidad médica considera la profilaxis primaria como la mejor opción de tratamiento que podemos ofrecer a los enfermos con hemofilia grave. Desde mediados de los años 90, la profilaxis está recomendada por la *World Federation of Hemophilia*, la *World Health Organization*, el *UK Haemophilic Centre Doctors' Organization* y el *Medical and Scientific Advisory Council of the US National Hemodonation*.<sup>305</sup>

### **1.8.3.2. Profilaxis secundaria**

La profilaxis secundaria se define como la administración de tratamiento sustitutivo a largo plazo, aplicado tras el inicio de sangrados articulares y el desarrollo de daño articular, administrado regularmente o previo a las actividades.<sup>240,305</sup> Su objetivo es evitar o frenar la progresión de la enfermedad articular.<sup>50</sup>

La administración de factor de la coagulación deficitario en pacientes con hemofilia durante un corto periodo de tiempo, como profilaxis secundaria, parece una estrategia efectiva para prevenir y reducir los sangrados asociados a traumatismos, cirugía y actividades físicas. Aunque está por determinar el periodo de tiempo que debe prolongarse el tratamiento tras una lesión, parece claro que son necesarias varias semanas e incluso meses para reducir la posibilidad de resangrado.<sup>195</sup>

Es bien sabido que, la profilaxis comenzada tras el desarrollo de la artropatía es menos costo-efectiva que la iniciada precozmente.<sup>33</sup> En función del momento en el que se instaure la profilaxis secundaria, el grado de lesión articular variará. La profilaxis secundaria ha demostrado disminuir la frecuencia de los hemartros, minimizar la artropatía y mejorar la calidad de vida,<sup>30</sup> en comparación con el tratamiento a demanda. Por tanto, el mayor consumo y coste de la profilaxis secundaria puede verse compensada con el beneficio en el bienestar de los adolescentes y adultos con hemofilia.<sup>338</sup> Sin embargo, en algunos estudios no revirtió el daño articular y de hecho el grado de afectación radiológica progresó.<sup>69,353</sup> Existe consenso en cuanto a que la profilaxis secundaria puede limitar, pero no evitar, la progresión del daño articular relacionado con los hemartros.<sup>362</sup>

### 1.8.3.3. **Profilaxis versus tratamiento a demanda**

El primer ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado que evalúa la progresión de la artropatía hemofílica en niños estadounidenses tratados con profilaxis *versus* demanda fue publicado por Manco-Johnson et al en el *New England Journal of Medicine*. Se trata de 65 pacientes menores de 30 meses con hemofilia grave, seguidos hasta los 6 años de edad. La profilaxis resultó claramente en una reducción del 83% del riesgo de daño articular detectado mediante RM.<sup>211</sup>

En 1980, los pacientes tratados a demanda presentaban una media de sangrados articulares en una articulación por año de 20 (rango 1-69), mientras que en 1995 descendió a 8 (rango 0-45). Esto se debió al aumento del uso del factor VIII. Además, los pacientes tratados a demanda consumen más recursos debido a la cirugía (artrodesis, prótesis o sinovectomías).<sup>183</sup>

Martín Fuentes et al, compararon los hallazgos clínicos y radiográficos de pacientes hemofílicos tratados con profilaxis (media de edad de 19 años) y a demanda (media de edad de 26,1 años).<sup>216</sup> Encontraron una puntuación media de la escala de Petterson de 6 y de 16,5 y una puntuación media de la escala de Gilbert de 5,5, y 13,5 respectivamente. El consumo de factor fue el triple en el grupo de pacientes en profilaxis.

Por tanto, los pacientes con hemofilia grave se benefician más del tratamiento profiláctico que del tratamiento a demanda. Son necesarios estudios prospectivos con diferentes regímenes de tratamiento y medidas objetivas de resultados para determinar la mejor *ratio* coste-beneficio.<sup>305</sup>

#### **1.8.3.4. ¿Cuándo comenzar y cuando suspender la profilaxis?**

Algunos pacientes con hemofilia grave no sangran hasta edades avanzadas; por ello, algunos autores utilizan este dato como argumento realista para aceptar el primer sangrado articular como señal de inicio de la profilaxis. Por tanto, el comienzo de la profilaxis primaria tendría que basarse en el patrón hemorrágico de cada paciente, más que en su edad, debiendo iniciarse tras el primer sangrado articular.<sup>300</sup>

El dilema es saber cuántos hemartros pueden ser tolerados sin desencadenar artropatía. Astermark et al, publicaron que la edad de comienzo de la profilaxis era el único predictor significativo del desarrollo de artropatía.<sup>18</sup> El estudio de Fischer et al, constató que tras primer sangrado, la escala de Petterson aumentó un 8% cada año que se retrasaba la profilaxis.<sup>100</sup> Por otro lado, la progresión de la artropatía continuó en niños que habían presentado más de 5 hemartros ante del comienzo del tratamiento, independientemente del tratamiento instaurado.<sup>300</sup>

Actualmente el *Medical and Scientific Advisory Council of the National Haemophilia Foundation*, la Federación Mundial de Hemofilia y la Organización Mundial de la Salud recomiendan la profilaxis desde los 1-2 años, realizando luego un ajuste de dosis en función del patrón hemorrágico de cada paciente.<sup>18</sup>

El patrón de sangrado de los enfermos jóvenes puede verse modificado a partir de la segunda o tercera década de la vida; por tanto, una proporción de pacientes adultos podría detener el protocolo profiláctico con consecuencias ortopédicas aceptables a largo plazo.<sup>300</sup>

Puesto que las articulaciones maduras parecen ser menos vulnerables que las articulaciones en desarrollo, se ha planteado la

posibilidad de sustituir la profilaxis por un tratamiento a demanda en la edad adulta.<sup>30</sup>

En un estudio holandés, se observó que los pacientes que suspendían la profilaxis en la edad adulta presentaban mayor número de sangrados y mayor escala radiológica de Petterson.<sup>99</sup> Un trabajo publicado demostró que un número importante de pacientes con hemofilia grave (28%) desarrollarán artropatía en articulaciones previamente no afectadas al llegar a la edad adulta y sustituir la profilaxis primaria por un régimen a demanda.<sup>335</sup> Por el contrario, otro estudio multicéntrico europeo, evaluó estos mismos parámetros y constató que un tercio de los enfermos no empeoraban en cuanto al sangrado o la artropatía.<sup>363</sup>

Por tanto, no hay todavía consenso sobre cuándo debe suspenderse la profilaxis, si es que debe suspenderse. Parece que los pacientes con un patrón de sangrado moderado pueden tratarse de forma discontinua sin comprometer sus articulaciones.<sup>147</sup> El reto es identificar los factores predictivos de los pacientes que continuarán sangrando al suspender la profilaxis,<sup>102,264</sup> y si es necesario, poder desarrollar un régimen de tratamiento profiláctico acorde a la historia de sangrados y estilo de vida de cada paciente.<sup>358</sup>

#### **1.8.3.5. Dificultades de la profilaxis**

El régimen de tratamiento continuo e iniciado a edad temprana plantea el problema del difícil acceso venoso; para ello se han usado accesos venosos externos y dispositivos subcutáneos de acceso a vía central.<sup>188,222</sup> Sin embargo, estos dispositivos no están exentos de complicaciones, como el mal funcionamiento de los mismos, la trombosis del catéter e incluso la infección.

Por otro lado, el uso de concentrados de factor de forma profiláctica no parece aumentar el riesgo de desarrollar inhibidor, sino que dicho



desarrollo parece depender más de la predisposición genética.<sup>30</sup> Se ha publicado que no había diferencias en cuanto a la frecuencia de inhibidor en pacientes tratados a demanda o con profilaxis.<sup>226</sup>

#### **1.8.4. TRATAMIENTO DOMICILIARIO**

La posibilidad de que los enfermos se administrasen el factor en su domicilio se introdujo en los años 70. En España, el doctor Martín Villar del Hospital Universitario La Paz comenzó a hacerlo a partir de 1973, sólo en pacientes adultos, porque era obligado que a los niños se lo administrara un médico. Pronto se demostraron sus ventajas, como no demorar el tratamiento de las hemorragias, reducir los costes sanitarios y el absentismo laboral, y dar mayor seguridad y normalidad a la vida de los pacientes.<sup>293</sup>

#### **1.8.5. CONCENTRADOS DE FACTOR**

Los concentrados de factor permiten alcanzar una elevada tasa de factor en un pequeño volumen, reduciendo así la sobrecarga hemodinámica y la capacidad viral, con respecto al plasma fresco congelado.<sup>368</sup> Los concentrados deben someterse a un proceso de purificación que reduce en varios logaritmos la contaminación viral. La pureza se mide por su actividad específica, entendiendo como tal las unidades de factor contenidas por cada miligramo (mg) de proteína que hay en el concentrado.<sup>212</sup>

Los análisis *in vitro*, no han encontrado diferencias entre los concentrados plasmáticos y recombinantes de factor VIII y IX, en cuanto a su capacidad hemostática.<sup>103</sup>

### **1.8.6. EFECTOS SECUNDARIOS**

#### **1.8.6.1. Transmisión de virus**

Se ha descrito transmisión a través de los derivados sanguíneos de virus de hepatitis A, B, C, D y G. El 96% de los hemofílicos tratados antes de 1985 muestran evidencia serológica de contacto con dichos virus.<sup>352</sup> El virus C ha sido la causa más importante de hepatitis transfusional en hemofilia antes de la introducción de los métodos virucidas.<sup>9,182</sup>

La prevalencia de seropositividad VIH fue del 77% en enfermos con hemofilia A grave y del 42% en aquellos con hemofilia B grave. Un alto porcentaje de hemofílicos había sido infectado por VIH en 1985; a partir de entonces se inició el rastreo (*screening*) para detectar seropositividad en sangre y plasma.<sup>160</sup>

El parvovirus B19 es un ADN virus, de pequeño tamaño y difícil eliminación del plasma. La prevalencia de anticuerpos frente al parvovirus B19 en hemofílicos es de 62-93%.<sup>1,376</sup>

La puesta en marcha de programas de selección de donantes, métodos de purificación e inactivación vírica han hecho posible reducir el riesgo de transmisión vírica transfusional.<sup>160</sup> Sin embargo la amenaza de nuevos agentes infecciosos todavía está vigente.<sup>379</sup>

#### **1.8.6.2. Inhibidores**

La aparición de un inhibidor es actualmente la principal complicación de la administración del tratamiento sustitutivo con concentrados de factor.<sup>51</sup> Los inhibidores son alo-anticuerpos que neutralizan la actividad del factor infundido, son IgG<sub>4</sub> e IgG<sub>1</sub> reactivas frente a epítopos localizados en los dominios A2, A3, C1 y C2 del factor

VIII.<sup>106,118,179,192,208,309</sup> La prevalencia de inhibidores es del 10-20% en hemofilia A y del 1-4% en hemofilia B.<sup>43</sup>

Todavía la patogenia del desarrollo de inhibidores no es bien conocida. En el desarrollo de los anticuerpos parecen intervenir factores no modificables, como el genotipo para la hemofilia, el inmonogenotipo, la raza y los antecedentes familiares; y también factores modificables, como la edad, la intensidad de tratamiento y el tipo de factor administrado.<sup>51</sup>

Los niveles de inhibidor aumentan ante una infusión de factor y desciende progresivamente cuando no se administra factor; este comportamiento se denomina "respuesta anamnésica".

La reacción inhibidor-factor es tiempo-dependiente, es decir que cuanto mayor sea el nivel de inhibidor, más rápidamente inactiva el factor VIII. Si su nivel es moderado-bajo, la administración de altas dosis de factor es eficaz para participar en el proceso hemostático.<sup>215</sup>

Según esta respuesta inmune ante el factor pueden diferenciarse varios tipos de inhibidores: 1) de alta respuesta, con título >10 Unidades Bethesda (UB)/ml (anamnesis), 2) de baja respuesta, con título <10 UB/ml (no anamnesis) y 3) transitorio, son de bajo título y desaparecen espontáneamente sin modificar el régimen de tratamiento.<sup>39</sup>

Sólo la mitad de los inhibidores presentan niveles lo suficientemente altos como para inactivar el factor administrado.<sup>334</sup> Suelen aparecer en los primeros años de vida, durante las primeras 50 exposiciones al factor, y generalmente en pacientes con hemofilia grave.<sup>304</sup>

La terapia para inducir la **inmunotolerancia** (ITI) con altas dosis de factor VIII o IX, puede ser usada para erradicar el inhibidor y permitir que el paciente continúe un tratamiento sustitutivo con

factor.<sup>129,142</sup> La tolerancia inmune busca erradicar el inhibidor mediante la administración continuada y diaria de FVIII a dosis altas, intermedias o bajas, según el protocolo, asociado o no a otros productos.<sup>31,104,245</sup> Con la inmunotolerancia puede llegar a erradicarse el inhibidor del factor VIII en el 60-80% de los enfermos.<sup>70,129</sup>

Los factores pronósticos de respuesta a la inmunotolerancia deben ser estudiados de forma rigurosa.<sup>129</sup> El fracaso de la inmunotolerancia favorece una evolución más rápida de la artropatía.

Los episodios hemorrágicos en los pacientes con inhibidor deben ser tratados con **preparados** de concentrado de complejo protrombínico activado derivado del plasma (CCPa) y factor VII activado recombinante (rFVIIa),<sup>51,130,288</sup> y recientemente con factores plasmáticos que se co-purifican con el factor von Willebrand.<sup>194</sup>

No existe evidencia suficiente que determine que uno de estos preparados sea más efectivo o más trombogénico que otro.<sup>129</sup> Las tasas de eficacia parecen similares para los CCPa y para el rFVIIa; sin embargo el efecto biológico del rFVIIa parece más prolongado.<sup>154</sup> El factor VIIa parece ser una mejor opción en pacientes que vayan a someterse a inmunotolerancia posteriormente.<sup>155</sup>

Algunos autores han publicado la seguridad y eficacia del uso secuencial de rFVIIa y de los CCPa en 6 horas, para resolver los sangrados de pacientes con inhibidor que no respondan a una media de 3 días con monoterapia.<sup>311</sup> Por otro lado, hoy en día, estos tratamientos hacen posible la aplicación de intervenciones quirúrgicas exitosas.<sup>290,340</sup>

La posibilidad de administración de **profilaxis** en pacientes con inhibidor está ganando mucho interés y algunos estudios ya apoyan el uso de agentes que cortocircuitan (*bypassing agents*), como los

CCPa y el rFVIIa, para prevenir los sangrados y la futura artropatía hemofílica.<sup>51,148,227</sup> En Canadá el 13% de los pacientes con inhibidor recibían profilaxis con CCPa y rFVIIa.<sup>35</sup> Como los diferentes individuos pueden responder mejor a uno u otro agente “*bypaseante*”, ambos productos deben tenerse en cuenta. No obstante, como modalidad de profilaxis, el CCPa ha sido más utilizado, demostrando buenos resultados en términos de reducción de hemartros, función articular y calidad de vida.<sup>71,82,83,140,155,357,359</sup>

Sin embargo, se ha publicado que el rFVIIa sería una mejor opción para evitar la respuesta anamnésica en los pacientes en los que se postpone la inducción de inmunotolerancia hasta descender el título de inhibidor.<sup>154</sup>

En definitiva, hacen falta más estudios para diseñar estrategias de profilaxis que sean efectivas en pacientes con inhibidor circulante.<sup>51</sup>

#### **1.8.7. TRATAMIENTOS HEMATOLÓGICOS COADYUVANTES**

Entre las terapias coadyuvantes se encuentran la DDAVP (1-deamino-8-D-arginina vasopresina) que es un análogo sintético de la L-arginina vasopresina, que reduce la necesidad de transfusiones en la hemofilia A leve.<sup>29,235</sup> Puede utilizarse con igual eficacia por vía intravenosa, subcutánea e intranasal. Una ventaja de su uso es que no conlleva riesgo de transmisión de infecciones.<sup>149</sup>

Otro grupo de fármacos son los antifibrinolíticos que inhiben el sistema fibrinolítico, estabilizando el coágulo formado. Son muy útiles como tratamiento y prevención de hemorragias orales.<sup>69</sup> Se puede administrar junto a la terapia sustitutiva o DDAVP.<sup>149,208,304</sup> Existen dos preparados comerciales que se puede utilizar en forma oral o intravenosa: el ácido epsilon aminocaproico y el ácido tranexámico.<sup>69</sup>

## 1.9. TRATAMIENTO DE LAS AFECCIONES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

A pesar de la prevención precoz con concentrado antihemofílico desde una edad temprana, el sangrado articular recidivante y la posibilidad de artropatía hemofílica sigue persistiendo en algunos pacientes. Por lo tanto, se necesitan estrategias novedosas para prevenir y tratar esta complicación seria y común.<sup>180</sup>

El manejo de los enfermos con hemofilia no sólo incluye los ya conocidos mecanismos de la coagulación sanguínea, si no también las complicaciones de los sangrados del aparato locomotor y sus secuelas.<sup>250</sup> Para obtener resultados satisfactorios de los procedimientos ortopédicos, la cooperación entre hematólogos, cirujanos ortopédicos y médicos rehabilitadores, así como de otros profesionales sanitarios, es fundamental.<sup>312</sup>

Los objetivos del tratamiento en la afecciones músculo-esqueléticas son similares a los de otros pacientes, es decir, mejorar los síntomas, prevenir la progresión del daño osteoarticular y mantener la función del aparato locomotor.<sup>11</sup>

### 1.9.1. TRATAMIENTO DE LOS HEMARTROS

Lo primero y fundamental es el **tratamiento sustitutivo** con el factor de la coagulación deficitario. Se sabe que si la infusión se realiza seguidamente a la aparición de los primeros síntomas o al menos durante las 2 primeras horas tras su inicio, quedará limitada la cuantía del sangrado.<sup>69,293</sup> Por ello, lo ideal es que el paciente o su familia puedan disponer del factor en su domicilio para evitar el retraso del tratamiento. Se busca alcanzar niveles terapéuticos de factor (30-50 UI/dl);<sup>273</sup> para ello, en un paciente con hemofilia grave se infundirán 15-25 UI/Kg de factor VIII y 30-50 UI/Kg de factor IX.

Sin embargo no debemos olvidar que tras un traumatismo o esfuerzo, la primera medida es la **inmovilización** del segmento. El manejo de los síntomas en los sangrados articulares, consiste en la inmovilización en posición funcional durante 3-4 días y frío local.<sup>47</sup> Colocaremos un *sling* en el caso de hombro y codo, y recomendaremos evitar la sobrecarga del miembro. En el caso del miembro inferior usaremos un vendaje compresivo o una férula postural, y permitiremos la marcha en descarga con bastones.<sup>280</sup>

Un estudio experimental reciente indica que la carga de peso de una articulación durante el periodo de sangrado intra-articular, respecto a la no carga de peso, resulta en una inhibición más pronunciada de la actividad metabólica de los condrocitos, que produce un daño de la matriz cartilaginosa. Por tanto, hay que evitar la carga de peso en las articulaciones con sangrado, aconsejando el uso de bastones de descarga durante unos días.<sup>128</sup> La inmovilización del segmento se hace también imprescindible si ha existido traumatismo.

También es efectivo el **frío** en aplicación local en la fase aguda. La crioterapia, a tiempos cortos y repetidos, teóricamente también disminuye la inflamación y el dolor por su efecto vasoconstrictor.<sup>280</sup> Además usaremos medicación para controlar el dolor. Como analgesia es útil el paracetamol y la codeína, debiéndose evitar en lo posible los anti-inflamatorios orales, excepto los de la familia de los inhibidores de la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2).<sup>194</sup>

Puesto que existe una relación tiempo y dosis dependiente entre la exposición del cartílago a la sangre y la apoptosis condrocítica, cuando la cantidad de sangre intra-articular sea masiva, la **artrocentesis** deberá realizarse lo antes posible y antes de los 2 días para prevenir el daño articular a largo plazo.<sup>150,152,300</sup> La aspiración del sangrado intra-articular está justificada precozmente siempre que el paciente esté protegido con niveles de factor de 100 UI/dl (Figura 14). La artrocentesis es obligada en caso de sospecha

de artritis infecciosa, para cultivar el líquido extraído y en los hemartros de cadera para prevenir una posible necrosis avascular. La artrocentesis de codo, rodilla y tobillo pueden llevarse a cabo de forma ambulatoria; en el caso del hombro y la cadera debe hacerse bajo control radiológico.<sup>280</sup>



**Figura 14. Artrocentesis de rodilla, realizada en el fondo de saco suprarrotuliano externo, en condiciones de asepsia, con extracción de líquido hemático.**

Precozmente, una vez que el sangrado se haya detenido, se deberá comenzar con un programa de rehabilitación supervisado, para evitar las posibles secuelas funcionales. Se pueden iniciar ejercicios isométricos a partir de las 24 horas en tiempos cortos y repetidos, sin provocar dolor. Pueden usarse ultrasonidos u onda corta siempre en forma pulsátil y electroestimulación analgésica transcutánea (TENS).<sup>194,328</sup> En el caso de la rodilla, serán necesarias movilizaciones rotulianas para evitar adherencias. Del 4º al 7º día se indicará una cinesiterapia activa-asistida para ganar recorrido articular. Posteriormente se introducirán ejercicios isotónicos concéntricos y excéntricos, preferiblemente en cadena cinética abierta y después en



cadena cinética cerrada. Puede utilizarse, además, electroestimulación muscular con contracción voluntaria e hidroterapia. Finalmente, se añadirán ejercicios de coordinación y propiocepción.<sup>194,328</sup>

En ocasiones pueden ser necesario ayudas técnicas para la marcha. También será necesario la reeducación postural y de la marcha con carga parcial entre el 7º y 10º día con ayuda de ortesis y/o vendaje y bastones, para disminuir el impacto articular, sobre todo a nivel del tobillo, ya que pueden producirse cambios biomecánicos (en la cinemática y cinética de la marcha). Deberemos aconsejar sobre el uso del calzado más adecuado.<sup>194,328</sup> La terapia física se aplicará hasta que se hayan alcanzado los objetivos físicos y funcionales propuestos.<sup>25,47</sup>

### **1.9.2. TRATAMIENTO DE LA SINOVITIS**

Si la sinovitis existe, debe ser tratada lo más precozmente posible, para prevenir la aparición de hemartros de repetición.<sup>298</sup> En principio se recomiendan pautas conservadoras, que implican de 3-6 meses de terapia sustitutiva de factor VIII/IX en su modalidad de profilaxis; sin embargo, el proceso inflamatorio de la sinovitis, sugiere la conveniencia de asociar una terapéutica anti-inflamatoria y rehabilitadora.<sup>194</sup> El objetivo será la disminución de las hemorragias, con la esperanza de que regrese el proceso inflamatorio (lo que es difícil sin técnicas más agresivas).

Tras confirmar el diagnóstico de sinovitis se debe instaurar **tratamiento sustitutivo** con factor, primero en administración continua durante 1-2 semanas (20-25 UI/Kg/24h de FVIII en hemofilia A y 25 UI/Kg/24h de FIX en hemofilia B) y posteriormente mediante profilaxis durante 3-6 meses. En niños el diagnóstico de

sinovitis hará necesario adecuar la dosis de la profilaxis para prevenir los hemartros subclínicos.

También se iniciará una pauta de anti-inflamatorios para reducir el proceso inflamatorio. Se recomiendan los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) de nueva generación; los Coxibs que por su acción selectiva sobre las COX-2 no interfieren sobre la agregación plaquetaria y tienen un buen perfil de seguridad sobre la mucosa digestiva.<sup>194</sup>

La **rehabilitación** requiere inicialmente una valoración clínica. La valoración permite cuantificar el déficit articular y muscular de una manera objetiva y precisa, así como determinar la eficacia de los tratamientos de rehabilitación.<sup>64</sup>

El tratamiento rehabilitador se basará fundamentalmente en técnicas de cinesiterapia con el objetivo fundamental de recuperar el arco de movimiento, ganar trofismo muscular, mejorar la propiocepción y el patrón de marcha. Se consideran útiles el ultrasonido y diversas técnicas electroterápicas para el tratamiento de la sinovitis: onda corta, magnetoterapia, láser, microcorrientes y corrientes de alta, baja y mediana frecuencia.<sup>194</sup>

Los AINEs tópicos proporcionan beneficios sintomáticos y pueden ser aplicados mediante masoterapia, iontoforesis y sonoforesis. Por el contrario, la utilización intra-articular de corticoides ha mostrado mayor efectividad que su uso sistémico, aunque en relación con la sinovitis hemofílica su beneficio parece ser similar.<sup>194</sup>

Se puede usar electroestimulación para tratar la hipotrofia muscular.<sup>123</sup> La crioterapia es una técnica efectiva, que debe aplicarse 2-3 veces al día, generalmente tras la sesión de tratamiento.<sup>194,315</sup>

Las terapias físicas aplicadas en los pacientes con VIH o hepatitis C, serán las mismas que las aplicadas en otros enfermos con hemofilia.<sup>314</sup>

Si en el plazo de 6 meses la sinovitis persiste o existen hemartros de repetición a pesar del tratamiento sustitutivo hematológico y de rehabilitación, estarán indicadas las terapias no conservadoras, lo que requiere una actuación directa sobre la membrana sinovial.<sup>275</sup>

Hoy parece comúnmente aceptado que dentro de los procedimientos no conservadores, la sinoviortesis es de elección (química o radiactiva), y que la sinovectomía quirúrgica (abierta o artroscópica), debe aplicarse sólo si un número consecutivo de sinoviortesis fracasa en reducir la frecuencia de los hemartros de repetición.<sup>279</sup>

La **sinoviortesis** consiste en la inyección intra-articular de una sustancia con el objetivo de estabilizar (ortesis) la membrana sinovial de la articulación.<sup>282</sup> La destrucción de la hipertrofia sinovial y el cese de los hemartros pueden preservar la integridad de la articulación.<sup>136</sup> En la hemofilia se han utilizado la sinoviortesis radiactiva y la química.

La sinoviortesis radiactiva (SR) parece ser más eficaz y menos dolorosa que la sinoviortesis química.<sup>279</sup> Se realiza con isótopos radiactivos; los isótopos actualmente utilizados en hemofilia son el Fosforo-32 (<sup>32</sup>P), Itrio-90 (<sup>90</sup>Y) y Renio-186 (<sup>186</sup>Re). Estas técnicas no quirúrgicas son de especial importancia en pacientes con inhibidor del factor.

La sinoviortesis química se ha realizado con distintas sustancias entre las que se incluyen rifampicina,<sup>223</sup> oxitetraciclina,<sup>98</sup> ácido ósmico,<sup>20</sup> y clorhidrato de oxitetraciclina.<sup>97</sup> Estos compuestos poseen propiedades proteolíticas y fibrinolíticas.<sup>53,95</sup> El ácido ósmico y la

rifampicina producen una reacción inflamatoria aguda y dolorosa, pero transitoria en la articulación.<sup>266</sup>

Se ha publicado que la tasa de respuesta con rifampicina es similar a la obtenida con el isótopo Itrio-90 (<sup>90</sup>Y) en codos y tobillos, pero su administración resulta muy dolorosa y debe hacerse cada semana durante un periodo de 5-7 semanas.<sup>55,280</sup> Además, estudios recientes la consideran poco segura, por poder producir necrosis y hialinosis en la superficie cartilaginosa.<sup>58</sup>

Los resultados con ácido ósmico no parecen ser tan satisfactorios como los obtenidos con la aplicación de isótopos, especialmente a corto plazo.<sup>225</sup> Estudios recientes, también han demostrado la utilidad del clorhidrato de oxitetraciclina (emicina) para tratar las hemartros recurrentes en codo, rodilla y tobillo.<sup>97</sup>

Por tanto, desde nuestro punto de vista, actualmente debe emplearse la sinoviortesis química cuando no pueda utilizarse la sinoviortesis radiactiva.

La **sinovectomía** quirúrgica, preferentemente por artroscopia, debe ser indicada cuando la sinoviortesis fracasa.<sup>274</sup> La sinovectomía consigue desbridar la membrana sinovial inflamada mediante un procedimiento quirúrgico; puede realizarse mediante artroscopia o cirugía abierta.<sup>367</sup> Desde los años 80 la vía artroscópica ha ganado vigencia; es una técnica menos lesiva, pero es más difícil, sobre todo en articulaciones pequeñas y en niños.<sup>79,280</sup> Para algunos autores, la cirugía abierta parece tener mejores resultados en términos de dolor, rango de movimiento y hemartros.<sup>239</sup>

Es sabido que la sinovectomía quirúrgica es un procedimiento más doloroso, con mayor riesgo de infección, que requiere anestesia y que consume más recursos económicos, que la sinoviortesis. Por

tanto, como hemos dicho, lo indicado es realizarla en los casos en los que la sinoviortesis no haya sido efectiva.<sup>5,91,277</sup>

### **1.9.3. TRATAMIENTO DE LA DESTRUCCIÓN CONDRAL**

Ya hemos mencionado que la artropatía hemofílica, además de la sinovitis, incluye la afectación del cartílago articular, la disminución del espacio articular, la presencia de erosiones marginales, la aparición de quistes subcondrales y la destrucción ósea articular. Además, la artropatía hemofílica se asocia a atrofia muscular y pérdida de fuerza muscular.<sup>147</sup> Ha sido publicado que los valores de fuerza máximos son significativamente menores en pacientes con hemofilia que en sanos, lo que sugiere un incremento del riesgo de sangrado durante las actividades físicas y la necesidad de un programa específico de resistencia.<sup>125</sup>

La presencia de artropatía en enfermos jóvenes en régimen de profilaxis hematológica, puede indicar que la dosis de profilaxis tal vez deba revisarse. El objetivo del tratamiento es mejorar la función articular y aliviar el dolor.<sup>280</sup> Como tratamiento conservador, podemos utilizar también fármacos condroprotectores como el condroitín sulfato o el sulfato de glucosamina, e inyecciones intra-articulares de ácido hialurónico y de dexametasona.<sup>93, 280,303,371</sup>

La **rehabilitación** implica un enfoque multidisciplinar que incluye la fisioterapia, la terapia ocupacional, el uso de ortesis, las ayudas técnicas, las adaptaciones del hogar, la reintegración social y laboral, y la educación. Son conocidos los beneficios de la actividad física realizada durante 30-60 minutos al día.

La profilaxis puede ayudar a los niños con hemofilia a lograr un buen acondicionamiento físico y una vida diaria comparable a la de sus semejantes sanos. Varias publicaciones han demostrado que la

actividad física reducida entre pacientes con hemofilia se asocia a un menor poder aeróbico y fuerza muscular.<sup>86,175</sup> Y que tras el ejercicio físico submáximo se producen cambios significativos en el fibrinógeno, factor II y factor VII, es decir se modifican los parámetros de la coagulación tanto en enfermos con hemofilia leve como grave.<sup>176</sup>

La rehabilitación en los pacientes con artropatía incluye todas las medidas encaminadas a reducir el impacto de la discapacidad y minusvalía, y conseguir la integración social.<sup>131</sup> Los principios teóricos y prácticos de la rehabilitación son igualmente aplicables en pacientes jóvenes y adultos, con o sin inhibidor. El programa rehabilitador nos permitirá utilizar técnicas de cinesiterapia, termoterapia, electroterapia, hidrocinestesia<sup>110,360</sup> y ortesis, con el objetivo de reducir el dolor, ganar balance articular y muscular, estabilizar la articulación, controlar la alineación de ejes, disminuir el impacto durante la carga y mejorar la funcionalidad.<sup>138</sup>

En el grupo de la electroterapia se suelen incluir una amplia variedad de modalidades (TENS, interferenciales, diatermia, terapia magnética, ultrasonido, láser y electromiografía de superficie), que pueden ser utilizadas para el tratamiento de diferentes síntomas de la artropatía hemofílica. Sin embargo, todavía son necesarios estudios metodológicamente bien diseñados para tener mayor evidencia de que modalidades se deben indicar en cada caso y sus ventajas e inconvenientes.<sup>345</sup>

En artropatía de tobillo pueden indicarse protectores para absorber el impacto del talón, ortesis en caso de inestabilidad o deformidad o zapatos ortopédicos diseñados para dar mayor contención al tobillo.<sup>132,272,288,325</sup>

Las ortesis más frecuentemente prescritas en pacientes hemofílicos son:<sup>194</sup>

- Cuñas externas o internas para mejorar el apoyo en los casos de retropié varo o valgo, respectivamente.
- Plantillas de descarga metatarsal, para mejorar el apoyo en caso de hiperpresión en las cabezas metatarsales.
- Suelas en balancín, indicadas frecuentemente para facilitar la mecánica del apoyo y del despegue en pacientes sometidos a artrodesis de tobillo.
- Alzas, indicadas en casos de discrepancia de longitud de miembros inferiores clínicamente significativas o que suponga una interferencia biomecánica.
- Estabilizadores de tobillo, que fijan la articulación subastragalina y permite la movilidad tibio-peroneo-astragalina.
- Rodilleras, coderas y tobilleras, como elementos estabilizadores articulares, complementando su utilización con ejercicios de mantenimiento; se utilizarán de forma discontinua.
- Férulas dinámicas en extensión progresiva de utilización preferentemente nocturna, para las deformidades en flexo, en rodillas y codos.<sup>344</sup>

Si, finalmente, el tratamiento conservador fracasa o las deformidades son irreductibles será necesaria la cirugía.

Desde el punto de vista **quirúrgico**, para aliviar los síntomas de la artropatía pueden realizarse desbridamientos articulares, osteotomías, artroplastias y artrodesis. En estos casos estará indicado un programa de rehabilitación posterior a la cirugía.<sup>120,137,159,242</sup>

El desbridamiento implica la limpieza articular para extirpar osteofitos, reseca la sinovial y raspar el cartílago articular. Puede hacerse por artroscopia o a cielo abierto.<sup>276</sup>

La osteotomía consigue realinear la articulación, por medio de una fractura quirúrgica controlada y su consiguiente consolidación. Las

osteotomías más frecuentes son la valguizante de tibia proximal, la varizante supracondílea femoral, la extensora femoral distal de rodilla y la supramaleolar correctora de tobillo.<sup>276</sup>

La artroplastia es la implantación de una prótesis articular. Sus indicaciones son el dolor intenso y la pérdida de funcionalidad articular. Debe ser la última opción terapéutica, ya que se trata de una cirugía mayor. Además, en pacientes jóvenes pueden ser necesarios uno o más recambios protésicos. Las artroplastias de cadera (Figura 15) y rodilla (Figura 16) son las más frecuentes,<sup>276,283,287</sup> aunque también se han descrito artroplastias de codo<sup>181</sup> y de tobillo en hemofilia.<sup>17</sup>



**Figura 15. Artroplastia de rodilla en un paciente con artropatía hemofílica evolucionada.**



**Figura 16. Prótesis de cadera implantada en un enfermo hemofílico.**

En los casos de cirugía mayor, 30 minutos antes hay que administrar la dosis adecuada de factor para alcanzar los niveles séricos de 80-100 UI/dl, aunque la dosis en realidad depende del procedimiento



quirúrgico. Después de la cirugía se mantendrán diferentes niveles de factor hasta la cicatrización de la herida.<sup>57</sup>

La supervivencia en las sustituciones totales de rodilla a los 18 años de su implantación es del 95%. El riesgo de infección es de un 5%, siendo mayor en pacientes VIH-positivos.<sup>44,57</sup> En pacientes con inhibidor circulante del factor de la coagulación, también podrán realizarse las cirugías bajo control hemostático con rFVIIa, CCPa o factor VIII (en casos de título de inhibidor bajo).<sup>259</sup>

La artroplastia total de rodilla por navegación en artropatía hemofílica no es todavía un procedimiento estándar, aunque podría resultar útil en el futuro.<sup>184</sup>

La artrodesis, que consiste en fijar los extremos óseos articulares, debe reservarse para aquellas articulaciones en las que la artroplastia haya fracasado o se haya infectado.<sup>138,347</sup> Actualmente, en el tobillo la artrodesis es preferible a la artroplastia.<sup>284</sup>

Además puede ser necesario tratar determinadas deformidades articulares. La deformidad articular que más frecuentemente requiere tratamiento es el flexo de codo, rodilla y tobillo.<sup>272</sup>

Las opciones de tratamiento son variadas y su elección dependerá del grado de deformidad, de su cronicidad, de la presencia o no de luxación, de la capacidad del paciente para responder a la terapia y de los recursos médicos disponibles. Entre los procedimientos quirúrgicos para estas deformidades, se encuentran los alargamientos tendinosos, las osteotomías, las capsulotomías y las distracciones progresivas con fijadores externos.<sup>272</sup>

La Tabla 10 resume los problemas articulares más frecuentes en pacientes hemofílicos y sus posibles soluciones bajo cobertura con factor.

Tabla 10. Resumen de los problemas articulares más frecuentes en pacientes hemofílicos y sus posibles soluciones bajo cobertura con factor.

Problemas articulares	Posibles soluciones
Hemartros	Infusión del factor de la coagulación deficitario +/- Artrocentesis.
Sinovitis crónica	Sinoviortesis +/- Sinovectomía quirúrgica
Artropatía hemofílica	Resección osteofitaria, Extirpación de cuerpos libres articulares, Desbridamiento articular, Osteotomía de realineación, Artroplastia, Artrodesis
Deformidad en flexo fijo	Alargamiento tendinoso, Fijador externo, Osteotomía extensora

#### 1.9.4. TRATAMIENTO DE LOS HEMATOMAS MUSCULARES

El tratamiento inicial consiste en la aplicación de la terapia sustitutiva con el factor deficitario de la coagulación, medicación analgésica, reposo, hielo y la colocación del miembro en posición antiálgica, durante las primeras 48 horas. Nunca se debe aspirar el hematoma muscular. Por tanto, si el paciente responde bien al tratamiento hematológico, después se iniciará el tratamiento conservador rehabilitador.

Las técnicas específicas de **rehabilitación** que pueden aplicarse son varias. Puede usarse la electroestimulación analgésica transcutánea (TENS) con efecto analgésico. Los ultrasonidos en forma pulsante ayudan a la reabsorción del hematoma, previa confirmación ecográfica de la fase mixta del mismo. No se debe aplicar ninguna forma de electroterapia en modo continuo. La cinesiterapia pasiva será necesaria para recuperar los recorridos articulares. Usaremos

ejercicios isométricos e isotónicos, respetando el dolor, para mejorar el trofismo muscular. Estos últimos ejercicios se harán en forma concéntrica y excéntrica, preferiblemente en cadena cinética abierta, y posteriormente en cadena cerrada. Pueden ser muy útiles la electroestimulación muscular y la hidroterapia. La terapia debe complementarse siempre con ejercicios propioceptivos. En ocasiones puede ser necesario el uso de tracciones blandas, para prevenir el acortamiento muscular. También se ha documentado la utilidad de férulas y ortesis.<sup>25,233</sup>

Si la clínica del hematoma se acompaña de paresia por neuropatía compresiva, se deberá aplicar un tratamiento dirigido a dicha lesión. Normalmente suelen ser neuroapraxias por compresión, en cuyo caso, el pronóstico habitualmente es favorable.

#### **1.9.5. TRATAMIENTO DE LOS PSEUDOTUMORES HEMOFÍLICOS**

El tratamiento ideal de los pseudotumores hemofílicos es su extirpación quirúrgica total. Una alternativa de tratamiento es el curetaje y aspiración del contenido cavitario, seguidos de relleno con injerto óseo o sustitutivo de hueso. En caso de fractura patológica secundaria el tratamiento deberá ser el mismo, asociado a inmovilización de la fractura; la fijación interna puede ser problemática dada la mala calidad ósea.<sup>56</sup> En ocasiones, cuando la aspiración quirúrgica no sea posible, la radioterapia y la embolización arterial, unido al tratamiento sustitutivo, deberán considerarse como tratamientos definitivos o coadyuvantes.<sup>84</sup>

#### **1.10. SINOVIORTESIS RADIATIVA**

La sinoviortesis radiactiva (SR) es un procedimiento seguro y efectivo en la reducción de episodios de sangrado articular en

pacientes con hemofilia.<sup>96,274,281</sup> Se ha utilizado en enfermos con sinovitis crónica que no responden al tratamiento conservador y en pacientes con factores inhibidores de la coagulación.<sup>241,320,321</sup>

Consiste en la inyección intra-articular de un isótopo radiactivo, cuyo objetivo final es conseguir la oclusión de los capilares y el aumento de los depósitos de fibrina en la membrana sinovial superficial, reduciendo así los hemartros.<sup>62</sup> La sinoviortesis radiactiva no previene el daño articular, aunque puede retardar su desarrollo al disminuir la frecuencia e intensidad de los episodios hemorrágicos.<sup>96,249,333,374</sup>

### **1.10.1. RECUERDO HISTÓRICO**

En 1959, Margaret Swanton, en un estudio realizado en perros, demostró que la membrana sinovial era el lugar de inicio de los sangrados cuando tenía lugar un hemartros. La falta de tratamiento de estos sangrados producía un patrón de destrucción articular llamado "artropatía hemofílica".<sup>337</sup>

Konig, en 1892, dividió el patrón de destrucción articular en tres estadios: sangrados recurrentes, respuesta inflamatoria y destrucción articular caracterizado por fibrosis y pérdida de recorrido articular. Parecía obvio que para eliminar la lesión articular era necesario la corrección del defecto hemostático. Como desgraciadamente esta no era una solución práctica en muchas partes del mundo por diversas razones, se hizo necesaria la búsqueda de métodos alternativos.<sup>177</sup>

En 1968, Storti publicó un artículo en el Lancet, en el que proponía la sinovectomía quirúrgica para reducir los sangrados y la consecuente artropatía, consiguiendo una mejoría de la movilidad articular en el 55% de los pacientes.<sup>333</sup> Posteriormente otros autores publicaron las

altas tasas de complicaciones relacionadas con dicha técnica quirúrgica.<sup>167,218,249</sup> Intentando reducir estos problemas, a partir de 1984, varios autores realizaron la sinovectomía por vía artroscópica, concluyendo que los resultados eran similares a la sinovectomía abierta, con una menor agresión quirúrgica.<sup>172,374</sup>

Al mismo tiempo se estaba investigando limitar los hemartros mediante procedimientos no quirúrgicos. En 1952 MacAusland y Gartland, abogaron por el uso de la hialuronidasa intra-articular como tratamiento para minimizar el sangrado y disminuir su recurrencia, aunque su uso no se hizo popular.<sup>201</sup> En 1988, Shupak et al, publicaron una reducción subjetiva del número de hemartros con la inyección de metilprednisolona,<sup>319</sup> aunque los resultados a largo plazo (5 años) fueron malos. En 1973, Menkes et al, publicaron su experiencia con el uso de ácido ósmico intra-articular; los resultados fueron mixtos y su uso nunca se popularizó.<sup>220</sup> La rifampicina también se ha utilizado como alternativa económica a la sinoviortesis radiactiva.<sup>54</sup>

En la década de los 60 y 70, los pacientes con artritis reumatoide, comenzaron a ser tratados con sinoviortesis, usando sustancias químicas e isótopos radiactivos.<sup>3,67,108</sup> Los resultados satisfactorios del procedimiento en los enfermos con artritis reumatoide y la similitud entre la sinovitis reumática y hemofílica, hizo considerar la posibilidad de usar la sinoviortesis en pacientes con hemofilia.

En 1977 Ahlberg fue el primero en publicar su experiencia con la sinoviortesis utilizando Oro-198 (<sup>198</sup>Au) en pacientes hemofílicos.<sup>4</sup> Demostró que se producía una reducción de la sinovitis y de la recurrencia de sangrados, lo que relacionó con la fibrosis de la vascularización sinovial. En 1993 Rodríguez-Merchán, publicó su experiencia tras 14 años utilizando el mismo isótopo, afirmando que el porcentaje de buenos resultados era mayor cuando el tratamiento se aplicaba en las primeras fases de la enfermedad.<sup>270</sup>

En 1991, Erken publicó sus resultados con el uso de Itrio-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) tras 7 años de seguimiento, mostrando un alto porcentaje de reducción total del dolor, y de reducción del número de hemartros.<sup>81</sup>

Rivard et al, en 1994, publicaron sus resultados con el uso de Fosforo-32 ( $^{32}\text{P}$ ) en 92 sinoviortesis.<sup>265</sup> La frecuencia de los sangrados se redujo en la mayoría de los pacientes; la mitad de ellos continuaron perdiendo recorrido articular y los cambios radiográficos progresaron a pesar de la reducción de los hemartros. En este mismo año, Seigel et al, publicaron su experiencia con  $^{32}\text{P}$  en 38 pacientes, encontrando una mejoría similar.<sup>320</sup>

Actualmente el uso del  $^{198}\text{Au}$  está prácticamente en desuso por una innecesaria y posible elevada tasa nociva de radiación gamma y por el tamaño relativamente pequeño de sus partículas, que causa salida del material radiactivo a los nódulos linfáticos regionales. Por ello, el oro radiactivo se consideró inadecuado y se optó por usar otros isótopos.<sup>134</sup>

De cara al futuro, parece que la sinoviortesis será necesaria hasta que los genetistas y hematólogos eliminen la necesidad de las intervenciones ortopédicas en el cuidado de las personas con hemofilia.<sup>117</sup>

### **1.10.2. EFECTOS DE LA SINOVIORTESIS RADIATIVA**

Las partículas radionucleótidas son rápidamente fagocitadas por las células superficiales de la sinovial, induciendo la liberación de radicales libres altamente reactivos que conducen a necrosis, oclusión de vasos y fibrosis de la sinovial, atenuando los pliegues de la membrana sinovial.<sup>41,165</sup>

Los efectos histológicos descritos, tras la sinoviortesis, incluyen la regresión de la hiperemia sinovial, la reducción de la infiltración celular, la disminución de la hipertrofia sinovial con necrosis de la capa superficial y la fibrosis de las capas inferiores con esclerosis de los vasos del plexo subsinovial.<sup>81,273</sup>

La cicatriz tisular es relativamente avascular y por tanto, el procedimiento convierte una sinovial hipertrófica e hipervascularizada en tejido cicatricial. En articulaciones con gran hipertrofia sinovial pueden ser necesarias dos o tres inyecciones de sinoviortesis radiactiva. Por tanto es una modalidad de tratamiento relativamente inocua y económica.<sup>136</sup>

Desde el punto de vista anatomo-patológico, la introducción de partículas beta intra-articularmente durante la sinoviortesis radiactiva, genera:

- 1) Una disminución de células inflamatorias
- 2) Un depósito de fibrina en las capas superficiales de la sinovial
- 3) Una oclusión capilar a nivel de la membrana sinovial.

Desde el punto de vista práctico la sinoviortesis radiactiva produce una disminución de la hiperactividad sinovial y una reducción de los sangrados articulares, permitiendo frenar el daño histológico e indirectamente mejorar otros parámetros clínicos articulares.

### **1.10.3. RIESGOS BIOLÓGICOS**

Los riesgos biológicos de la radiación fueron una de las preocupaciones de este procedimiento cuando se introdujo por primera vez. Ahlberg y Pettersson, sugirieron que a pesar del uso de la sinoviortesis radiactiva desde hacía más de 25 años, todavía había reticencias para utilizar el método, sobre todo en pacientes jóvenes, por el temor de inducir enfermedades malignas.<sup>5</sup> Stevenson<sup>330,331</sup> y

Lloyd y Dolphin,<sup>191</sup> habían publicado aberraciones cromosómicas inducidas en los linfocitos de pacientes tratados con <sup>198</sup>Au e <sup>90</sup>Y.

Sin embargo, Fernández-Palazzi et al, mostraron que los cambios cromosómicos atribuidos al material radiactivo no fueron premalignos, y que los cambios desaparecieron tras algunos años.<sup>90</sup> Rivard et al, en 1994, señalaron que en sus estudios iniciales con <sup>32</sup>P no habían notado ninguna evidencia de daño cromosómico.<sup>265</sup> Sin embargo, más tarde encontraron que en el 10% de los análisis cromosómicos había más del un 5% de roturas de figuras mitóticas. Todas esas roturas se observaron en pacientes seropositivos para el virus del VIH, que además presentaban una disminución de los recuentos de linfocitos CD4. También mencionaron de forma importante que desde 1970 se han hecho más de 5000 sinoviortesis radiactivas en pacientes con artritis reumatoide y hasta ahora no se ha demostrado ninguna evidencia de incremento de carcinogénesis.

También se sabe que la penetración de los isótopos en el cartílago articular de los hemofílicos nunca alcanza la placa de crecimiento y mucho menos el cartílago epifisario. Aunque teóricamente la radiación podría dañar el cartílago articular, esto no ha sido publicado hasta la fecha.

Posteriormente, Falcón de Vargas y Fernández-Palazzi, estudiaron cambios cromosómicos estructurales mediante cultivo de linfocitos y técnica de bandas en 79 hemofílicos.<sup>85</sup> En un 19% de los pacientes tratados con <sup>198</sup>Au se detectaron cambios premalignos y no específicos. En los pacientes tratados con <sup>186</sup>Re y con <sup>90</sup>Y no se detectaron cambios cromosómicos premalignos, sólo cambios no específicos en un 1,25 y 0,89% de los casos, respectivamente. Dichos cambios fueron reversibles, desapareciendo aproximadamente 1 ó 2 años después de la inyección. Por tanto, los isótopos beta-emisores puros, como el <sup>186</sup>Re y el <sup>90</sup>Y parecen ser más seguros desde el punto de vista citogenético.<sup>350</sup>



La sinoviortesis radiactiva, hoy en día, se realiza habitualmente con  $^{32}\text{P}$  en EE.UU. y con  $^{90}\text{Y}$  en Europa.<sup>362</sup> Su coste, facilidad de realización, posibilidad de tratar a múltiples pacientes en una sesión de forma ambulatoria, con un resultado clínico efectivo sin peligro de lesiones duraderas inducidas por la radiación, hacen de la sinoviortesis radiactiva la técnica de elección para el tratamiento de la sinovitis crónica hemofílica.<sup>117</sup>

#### **1.10.4. INDICACIONES ACTUALES DE LA SINOVIORTESIS RADIATIVA**

La principal indicación de la sinoviortesis radiactiva es la existencia de sinovitis hipertrófica crónica, asociada a hemartros recurrentes que no respondan al tratamiento hematológico y rehabilitador.<sup>279</sup> El objetivo de este procedimiento es eliminar una membrana sinovial inflamada e hipervascularizada, para controlar los sangrados articulares en pacientes hemofílicos.<sup>282</sup>

La sinoviortesis radiactiva puede realizarse a cualquier edad, desde niños, hasta adultos.<sup>237,138,279</sup> Su uso en los estadios tempranos puede prevenir el desarrollo de la artropatía hemofílica. Cuando la sinovitis es intensa, los resultados esperados suelen ser más limitados, aunque puede reducirse el número de hemartros, que es el objetivo final del procedimiento.<sup>275</sup> No se aconseja la aplicación de sinoviortesis radiactiva en más de 2 articulaciones al mismo tiempo.<sup>279</sup>

Ha sido descrito que la sinoviortesis radiactiva ofrece unos resultados similares a la sinovectomía artroscópica (quirúrgica). Además presenta las siguientes ventajas: requiere menor cantidad del factor de la coagulación, puede aplicarse en diversas articulaciones de manera ambulatoria, produce menos molestias al paciente y resulta una intervención mucho más económica.<sup>282</sup> Está

especialmente indicada, en enfermos con inhibidor, dada su sencilla realización y baja tasa de complicaciones en relación a la sinovectomía quirúrgica.<sup>193,282</sup>

Varios estudios ya han publicado los efectos de la profilaxis asociada a la sinoviortesis radiactiva, siendo estos favorables, ya que la profilaxis por sí misma no parece evitar las complicaciones articulares.<sup>41</sup> Sin embargo, las recomendaciones generales de los especialistas señalan que cuando después de 3 inyecciones de radioisótopo (repetidas 3-6 meses) no se consiga reducir la sinovitis y los hemartros, deberá considerarse la sinovectomía quirúrgica (artroscópica o abierta).<sup>281</sup>

#### **1.10.5. COBERTURA HEMOSTÁTICA**

Cuando la sinoviortesis radiactiva haya sido indicada, el procedimiento se llevará a cabo por un equipo multidisciplinar de profesionales: hematólogo, cirujano ortopédico, especialista en medicina nuclear, médico rehabilitador, farmacólogo, psicólogo y enfermera.

Habitualmente se realiza de manera ambulatoria y siempre bajo cobertura hemostática del factor de la coagulación deficitario. Los requerimientos de factor de la coagulación deficitario administrado son menores (30%) que los requeridos para la sinovectomía quirúrgica (100%).<sup>24</sup> En general para los procedimientos quirúrgicos menores en pacientes con hemofilia (sinoviortesis, artrocentesis, biopsias, exodoncias...) se administrará una dosis de FVIII ó FIX de 30 a 50 UI/Kg, en bolo endovenoso, unos 15 minutos antes de la intervención. Esta dosis se repetirá durante los tres días posteriores al procedimiento.

En el caso de que el paciente presente inhibidor de alto título circulante, se podrá utilizar FVII activado recombinante (rFVIIa) o concentrados de complejo protrombínico activado (CCPa). Los CCPa suelen administrarse en bolo de 75-100 UI/Kg, 15-30 minutos antes del procedimiento y bolos siguientes cada 12-24 horas durante varios días según la evolución. El rFVIIa puede ser administrado en bolos de 90-120  $\mu\text{g/Kg}$  15 minutos antes del procedimiento, repitiendo dosis posteriores cada 2-3 horas o comenzar con una dosis mayor de 270  $\mu\text{g/Kg}$ .<sup>241</sup>

#### **1.10.6. ELECCIÓN DEL ISÓTOPO RADIATIVO**

La sinoviortesis radiactiva consiste en la inyección en la cavidad sinovial de un determinado radiofármaco, para destruir la sinovial hipertrófica. Los radiofármacos empleados son pequeñas partículas a las que se les ha incorporado o se encuentran marcadas con isótopos emisores de radiación beta. Una vez son inyectados dentro de la articulación son fagocitados rápidamente por los sinoviocitos que los distribuirán de manera homogénea por la sinovial.

El radiofármaco ideal para la práctica de la sinoviortesis radiactiva debe cumplir los siguientes requisitos:<sup>243</sup>

- La energía de las partículas beta debe ser suficiente para penetrar y actuar sobre la sinovial, pero no tan alta como para dañar el cartílago articular subyacente.
- El tamaño de la partícula empleada debe ser suficientemente pequeño para ser fagocitado, pero no tan pequeño como para que pudiera filtrarse fuera de la articulación.
- La partícula debe ser biodegradable, ya que la persistencia en la articulación de materiales no biodegradables podría por sí misma producir tejido granulomatoso.

- Por último, sería necesario que la degradación biológica del radiofármaco liberara al radionúclido en una forma química fácil y rápida de eliminar por el organismo.

La elección concreta del radioisótopo y de su dosis vendrá determinada por el tamaño de la articulación, el grosor de la membrana sinovial y el grado de inflamación de la misma.<sup>62</sup> Los radioisótopos que han sido utilizados para sinoviortesis han sido: Fosforo-32 ( $^{32}\text{P}$ ), Oro-198 ( $^{198}\text{Au}$ ), Samario-153 ( $^{153}\text{Sm}$ ), Itrio-90 ( $^{90}\text{Y}$ ), Renio-186 ( $^{186}\text{Re}$ ), Erblio-169 ( $^{169}\text{Er}$ ), aunque actualmente los más frecuentemente empleados son los tres últimos. La Tabla 11 muestra las principales características de los isótopos más utilizados hoy en día para la sinoviortesis radiactiva en hemofilia.<sup>134</sup> Queremos recordar que, 37 megabequerelios (MBq) = 1 milicurio (1mCi); y que  $1\text{mCi} = 3,7 \times 10^{10}$  desintegraciones por segundo.<sup>62</sup>

A pesar de que la elección del isótopo a veces se realiza en función de los recursos económicos y la disponibilidad, se recomienda usar un radioisótopo emisor de partículas beta, absorbible por el tejido sinovial en un periodo de tiempo razonable y de un tamaño adecuado para que pueda ser fagocitados por la sinovial. Productos como el  $^{90}\text{Y}$  y el  $^{186}\text{Re}$  son beta-emisores y por tanto su efecto es local, siendo su poder de penetración conocido. Se ha sugerido el uso de  $^{90}\text{Y}$  para las articulaciones grandes y de  $^{186}\text{Re}$ , que tienen menor penetración en los tejidos, para las articulaciones pequeñas.<sup>85</sup> Estos isótopos han demostrado ser seguros y eficaces en el tratamiento de articulaciones con sinovitis.<sup>165</sup>

El  $^{90}\text{Y}$  es un emisor beta puro con alta energía (2,28 MeV) y gran penetrancia tisular. Presenta un período de semidesintegración de 2,7 días. En cuanto a las partículas más empleadas para el marcaje con los radionúclidos descritos se encuentran las suspensiones coloidales que presentan un tamaño muy variable. El tamaño de las partículas es el factor más importante en el escape desde la

articulación hacia la linfa y la circulación general. El  $^{90}\text{Y}$  en forma de silicato coloidal tiene un tamaño de partículas que oscila entre 10-100 nm, que permite una distribución uniforme de las mismas pero con un escape de radiación moderado. Más recientemente se ha propuesto el uso de macroagregados de partículas insolubles para controlar el tamaño de la partícula y minimizar las pérdidas.<sup>243</sup>

El fosfato crómico-32 ( $^{32}\text{P}$ ) ha mostrado resultados similares a los de los otros isótopos mencionados.<sup>322,346</sup> Aunque los isótopos referidos son los de uso más extendido, algunos autores han usado otros isótopos con buenos resultados, como el Samario con hidroxiapatita ( $^{153}\text{Sm-HA}$ ),<sup>48</sup> o el complejo Holmio-166-Chitosan ( $^{166}\text{Ho-Chitosan}$ ).<sup>59</sup>

Los isótopos con emisores de radiación gamma como el  $^{198}\text{Au}$ , deben ser evitados para sinoviortesis radiactiva,<sup>266</sup> por que tiene una mayor dispersión del efecto radiactivo. Actualmente el uso del  $^{198}\text{Au}$  está prácticamente en desuso por una posible e innecesaria elevada tasa nociva de radiación gamma y por el tamaño relativamente pequeño de sus partículas, que causa salida del material radiactivo a los nódulos linfáticos regionales. Por ello, el oro radiactivo se considera inadecuado y se opta actualmente por otros isótopos.

Tabla 11. Características de los radioisótopos más usados para sinoviortesis radiactiva en hemofilia.

Isótopo	$^{32}\text{P}$	$^{90}\text{Y}$	$^{186}\text{Re}$
Radiación	$\beta$	$\beta$	$\beta / \gamma$
Vida media (días)	14,3	2,8	3,8
Poder de penetración máximo (mm)	7,9	10,8	4,5
Poder de penetración terapéutico (mm)	2,2	2,8	1
Indicaciones clínicas	Rodillas	Rodillas	Codos y tobillos

Algunos autores recomiendan añadir al preparado una pequeña dosis de Tecnecio-99-metaestable ( $^{99m}\text{Tc}$ ) para poder obtener imágenes de la distribución del isótopo, mediante gammagrafía realizada una hora después de la sinoviortesis radiactiva.<sup>62</sup> La artrogammagrafía es una técnica que permite comprobar la distribución del material radiactivo instilado en la cavidad articular, gracias a la detección de la radiación gamma emitida por el radiofármaco empleado en la sinoviortesis. Esta técnica tiene tanto un valor pronóstico como diagnóstico, ya que se han descrito mejores resultados cuando la distribución del radiofármaco es homogénea. Además permite visualizar la existencia de quistes de Baker o invaginaciones de la sinovial, que se manifiestan en la artrogammagrafía como acumulaciones de radiofármaco.<sup>243</sup>

#### **1.10.7. PROCEDIMIENTO DE INYECCIÓN INTRA-ARTICULAR**

La técnica de inyección es similar a la de cualquier otra infiltración intra-articular (Figuras 17 y 18). No es preciso usar anestesia local. Se realiza una punción con aguja de calibre 23-25 gauges. La aspiración es necesaria para confirmar la localización intra-articular y evacuar el posible líquido articular.<sup>28</sup> La sinoviortesis guiada por ecografía teóricamente permite determinar el lugar exacto de punción cutánea y la visualización directa de la punta de la aguja en el interior de la articulación. Sin embargo, en la práctica el uso de ecografía no es necesario si el profesional es experimentado, dada la sencillez de la técnica.<sup>28</sup>



**Figura 17. Inyección de isótopo radiactivo en rodilla (sinoviortesis radiactiva).**



**Figura 18. Inyección de isótopo radiactivo en tobillo (sinoviortesis radiactiva).**

Algunos autores han aplicado Xylocaina al 1% para insensibilizar la zona. Otros también han usado contraste para visualizar la posición de la aguja con el amplificador de imágenes. Si existen dudas sobre la posición de la aguja intra-articular, deberá realizarse una artrografía con control radioscópico. Una vez situados dentro de articulación, se inyectará el radioisótopo.<sup>241</sup> La aguja se retirará lavando su tracto con anestésico o corticoides, para así prevenir posibles quemaduras en el trayecto de la misma. La Tabla 12 muestra los isótopos y las dosis recomendadas para distintas articulaciones.

Tabla 12. Isótopos y dosis recomendadas, en Megabequerelios (MBq) para sinoviortesis radiactiva en las diferentes articulaciones.

Articulación	Itrio-90	Renio-186	Erbio-169
Rodilla	185	-	-
Hombro	-	74-111	-
Codo	-	56-74	-
Muñeca	-	56-74	-
Cadera	-	185	-
Tobillo	-	74	-
Interdigital	-		18-37

#### 1.10.8. COMPLICACIONES

Algunas complicaciones se han publicado tras las sinoviortesis radiactiva, estando la mayoría de ellas relacionadas con la quemadura cutánea por inyección extra-articular del isótopo.<sup>28</sup> Suelen ser quemaduras pequeñas y superficiales que curan en aproximadamente 2 semanas sin dejar cicatriz residual. Esta complicación puede prevenirse utilizando una solución esteroide que se infunde mientras se procede a la retirada de la aguja. Otra complicación es la reacción inflamatoria, hiperémica y a veces dolorosa secundaria a la inyección, que puede ser tratada con reposo y fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (inhibidores de la COX-2).<sup>282</sup> Ambas complicaciones son menos probables cuando usamos agentes de vida media más prolongada.



### **1.10.9. REHABILITACIÓN TRAS SINOVIORTESIS RADIATIVA**

Antiguamente cuando los procedimientos quirúrgicos eran la solución a la sinovitis, la aplicación de un programa rehabilitador postoperatorio era imprescindible. Hoy en día tras la sinoviortesis radiactiva se indica un reposo moderado durante 24 horas y progresivamente incorporación a la vida diaria. No es necesaria la aplicación de rehabilitación de forma sistemática. La decisión de aplicarla, va a depender de las condiciones previas de la articulación, en términos de pérdida de trofismo muscular, rango articular, flexibilidad o propiocepción, ya que la sinoviortesis radiactiva en sí misma no va dirigida directamente a estos problemas.<sup>12,289</sup>

En caso de plantearse un programa de tratamiento rehabilitador específico, el objetivo principal será conseguir la reincorporación del paciente a las actividades de la vida diaria con total normalidad, como máximo a los 7 días de la intervención.

A las 24 horas tras la valoración médica se puede prescribir cinesiterapia específica para mejorar el recorrido de la articulación con ejercicios activos y autoasistidos, ejercicios isométricos,<sup>253</sup> y resistidos progresivos para mejorar la fuerza y el trofismo muscular (preferiblemente en cadena cinética cerrada).<sup>315</sup>

Los ejercicios deben ser realizados de 3 a 5 veces por día, tras lo cual siempre se procederá a la aplicación de frío durante unos minutos. Se autorizará progresión en los esfuerzos y, en el caso de los miembros inferiores, progresión a carga total. Una vez el paciente se haya reincorporado a las actividades de la vida normal, se le ofrecerá una serie de recomendaciones con objetivo de disminuir la inflamación, evitar el riesgo de sangrado durante el ejercicio específico, y mantener o mejorar el estado muscular y articular.<sup>194</sup>

Se aconsejará continuar con los ejercicios musculares y articulares que previamente se le hayan enseñado, evitando los esfuerzos máximos en los límites de los recorridos articulares y la fatiga muscular, aplicando siempre crioterapia tras el ejercicio. También se aconseja la hidrocinésiterapia, que suele ser muy beneficiosa en este tipo de enfermos.<sup>194</sup>

Además, puede ser útil el uso de ortesis para proteger al paciente de las contusiones y elevar el umbral de atención en los movimientos habituales. Se recomendarán aquellas con protecciones siliconadas para el hombro, codo, rodilla y tobillo. En el caso concreto de la rodilla se aconsejarán refuerzos laterales y centrado de rótula para aumentar la estabilidad y disminuir los componentes de rotación en la marcha; para el tobillo se recomendarán refuerzos para disminuir los movimientos de evasión-inversión.<sup>194</sup>

La importancia de un programa de rehabilitación que incluya fisioterapia para el éxito de la sinoviortesis radiactiva ha sido ya publicada.<sup>253</sup> Sin embargo, en el estudio de Thomas et al, se compararon las mejorías en los BA de los pacientes que realizaron y que no realizaron fisioterapia tras la sinoviortesis radiactiva, no encontrándose diferencias significativas desde el punto de vista estadístico.<sup>342</sup>

#### **1.10.10. MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA**

Existe un grado IV de evidencia, derivado de un consenso de opiniones de expertos que afirma que la sinoviortesis radiactiva es la mejor técnica para el tratamiento de la sinovitis hemofílica. Dicha afirmación está basada en el mínimo dolor de la inyección, el pequeño número de inyecciones necesarias para obtener la remisión y el largo periodo de dicha remisión que se logra con la sinoviortesis radiactiva.<sup>18</sup>

### 1.11. HEMOFILIA Y CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida es una construcción multidimensional que incluye el bienestar físico, emocional, mental y social del individuo. La calidad de vida puede ser medida usando cuestionarios genéricos o específicos. Los primeros datos publicados usando cuestionarios genéricos, datan de 1990. Actualmente están disponibles diferentes instrumentos de medida para niños y adultos, teniendo en cuenta la edad y el desarrollo mental (Tabla 13). Las actividades físicas, mejoran, no sólo el bienestar físico, sino también el emocional y social.<sup>370</sup>

Tabla 13. Esquema de los instrumentos de valoración de la calidad de vida de los pacientes con hemofilia.		
Tipo de instrumento	Niños	Adultos
<b>Genéricos</b>	KINDL CHQ TACQOL PedsQL	Nottingham Health Profile (NHP) Quality of Well-being Index (QWB) Sickness Impact Profile (SIP) SF-36 Health Survey (SF-36) EQ-5D WHOQoL Questionnaire FISH HAL
<b>Específicos de hemofilia</b>	Haemo-QoL CO-KLAT HemDux QoL for young children QUAL-Hemo	Medtap Haem-A-QoL Hemofilia-QoL Hemolatin-QoL QUAL-Hemo

Medir el empeoramiento y la función es esencial para evaluar las intervenciones terapéuticas en pacientes con hemofilia. La mejora en los tratamientos de la hemofilia ha permitido desarrollar herramientas más sensibles para detectar pequeños cambios patológicos que sean fácilmente detectables. Para medir la calidad de vida pueden usarse escalas generales o escalas específicas. Entre las escalas **generales** destaca el SF-36 *Health Survey* (de 36 items).<sup>30</sup> En cuanto a las escalas **específicas**, aunque se han desarrollado varias, hasta ahora no hay ninguna validada para la evaluación de la independencia funcional.

La Escala de Independencia Funcional en Hemofilia (FISH, *Functional Independence Scoring in Haemophilia*) mide la independencia del paciente en términos de actividades de la vida diaria, transferencias y movilidad. Puede ser utilizado con la *Haemophilia Activities List* (HAL), un cuestionario autoadministrado que proporciona una medida de la función. Aunque tiene una correlación moderada con la escala clínica de la Federación Mundial de Hemofilia y con la escala de Pettersson, es una herramienta segura y válida con buena consistencia interna y de respuesta al tratamiento.<sup>252</sup>

El cuestionario de calidad de vida Hemofilia-QOL es útil para valorar enfermos hemofílicos adultos en diferentes condiciones y diferentes fases de la enfermedad. Es un instrumento autoadministrable e incluye 9 dominios de pacientes con hemofilia (salud física, AVD; daño articular, dolor, satisfacción del tratamiento, dificultades del tratamiento, funcionamiento emocional, salud mental, relación y actividad social). Ha demostrado ser una herramienta práctica, válida y fiable para medir la calidad de vida de los enfermos con hemofilia.<sup>261</sup> Permite diferenciar pequeños cambios clínico-psicológicos. Podemos encontrar dicho cuestionario en la página de Internet <http://www.hemofilia-qol.info>. Puede utilizarse junto al cuestionario genérico Euro EQ-5D.

En un estudio sobre calidad de vida, Beeton et al, concluyeron que la percepción de la calidad de vida en pacientes hemofílicos es muy positiva; las posibles razones para ello incluyen los beneficios del tratamiento sustitutivo con factor, el recuerdo del estilo de vida de los pacientes antes de la sustitución del factor (que tener hemofilia fue trascendental para desarrollar su personalidad y sentir el éxito en su vida).<sup>26</sup>

En un estudio con 43 adultos con hemofilia grave, se analizaron los 3 principales parámetros del proceso de discapacidad (déficits, limitaciones funcionales y discapacidad) y otros dos factores más (factores de riesgo y factores individuales). Se usaron tres cuestionarios y las puntuaciones radiográficas de Pettersson en 21 pacientes. La artropatía explicó el 48% de la varianza en las limitaciones funcionales y casi el 25% de la varianza en la discapacidad. El dolor fue identificado como un aspecto importante de la salud, que respectivamente explicó el 22% y el 13% de la varianza en las limitaciones funcionales y en la discapacidad.<sup>364</sup>

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de este trabajo es:

Que la sinoviortesis radiactiva en la sinovitis crónica hemofílica mejora no sólo la propia sinovitis y el número de hemartros (disminuyéndolo), sino que también mejora otros parámetros articulares. Además, algunas características de los pacientes, de la articulación y de la propia técnica pueden influir en la respuesta a dicho tratamiento.

Los objetivos de este estudio son:

- 1) Describir las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes hemofílicos tratados mediante sinoviortesis radiactiva en la Unidad de Hemofilia del Hospital Universitario La Paz de Madrid.
- 2) Evaluar la efectividad de la sinoviortesis radiactiva en términos de mejoría objetiva de los parámetros articulares y en función del número de inyecciones articulares realizadas.
- 3) Explorar variables (características de los pacientes, de las articulaciones y de las inyecciones) que puedan influir en la efectividad de la sinoviortesis radiactiva.





### **3. MATERIAL Y MÉTODO**



## **MATERIAL Y MÉTODO**

El estudio se ha llevado a cabo en la Unidad de Hemofilia del Hospital Universitario La Paz, referente nacional, con la colaboración de todos los profesionales (equipo multidisciplinar) que participan en el tratamiento de estos pacientes.

### **3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Planteamos un estudio observacional de cohortes retrospectivo, con el objetivo de evaluar el efecto de la sinoviortesis radiactiva como tratamiento de la sinovitis crónica en nuestra población de pacientes hemofílicos. Se obtuvieron todos los datos de forma retrospectiva, tanto la recogida de información inicial como el seguimiento de la población estudiada.

### **3.2. PACIENTES**

Desde enero a julio de 2007 se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes seguidos en la Unidad de Hemofilia del Hospital Universitario La Paz que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes vivos con hemofilia, de Madrid y otras comunidades autónomas, tratados y seguidos en dicha Unidad.
2. Pacientes que, independientemente de su edad, hubieran desarrollado sinovitis crónica a pesar del tratamiento hematológico sustitutivo.
3. Pacientes que precisaron ser tratados con sinoviortesis radiactiva en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 1993 y diciembre de 2006.
4. Pacientes a los que pudo hacerse un seguimiento posterior a la sinoviortesis radiactiva, en los que se recogió la respuesta a dicho tratamiento.

Los criterios de exclusión fueron: Presencia de otras enfermedades osteoarticulares como artritis reumatoide, lupus eritematoso, síndrome de Sjögren y presencia de procesos infecciosos.

Entre enero de 1993 y diciembre de 2006 se había realizado sinoviortesis radiactiva en 78 personas con hemofilia. Se llevó a cabo dicho procedimiento en 104 articulaciones diferentes; algunas articulaciones precisaron más de una inyección de sinoviortesis radiactiva, resultando un total de 156 inyecciones intra-articulares del isótopo radiactivo.

Los isótopos empleados fueron el Itrio-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) en 107 inyecciones y el Renio-186 ( $^{186}\text{Re}$ ) en 49 inyecciones. En las sinoviortesis radiactiva de rodillas únicamente se utilizó  $^{90}\text{Y}$ , mientras que en las articulaciones de tamaño intermedio, como codos y tobillos se usaron  $^{90}\text{Y}$  en los primeros años, y desde el año 2001  $^{186}\text{Re}$ .

### **3.3. MÉTODO**

En este apartado incluimos la forma de realizar la sinoviortesis radiactiva, así como el método de valoración de los resultados tras

dicho procedimiento. Finalmente se mencionará el tipo de estudio estadístico llevado a cabo para el análisis de los datos de este trabajo.

### **3.3.1. MÉTODO DE TRATAMIENTO**

En este apartado expondremos como se realizó el procedimiento y la técnica de la sinoviortesis radiactiva en nuestro grupo de pacientes.

#### **3.3.1.1. Procedimiento ambulatorio**

Una de las principales ventajas de la sinoviortesis radiactiva es que no precisa ingreso hospitalario por parte del enfermo, hecho que reduce mucho el gasto sanitario si lo comparamos con otros métodos. Por tanto, los pacientes acudían al hospital y se iban de alta el mismo día de la inyección del isótopo. Teniendo en cuenta el coste y la disponibilidad limitada del radiosótomo se citaba a un grupo de 5-8 enfermos cada día en que se llevó a cabo la técnica.<sup>282</sup>

#### **3.3.1.2. Cobertura hemostática**

La inyección de sinoviortesis radiactiva se realizó siempre bajo cobertura hemostática con el factor de la coagulación deficitario, con el objetivo de reducir el riesgo de sangrado durante el procedimiento. Siempre, lo primero y fundamental fue la valoración por parte del hematólogo del estado hemostático del paciente y proceder a la administración adecuada del factor de coagulación.

En nuestros enfermos la cobertura hemostática se realizó con la infusión del fármaco determinado por el hematólogo, 30 minutos antes de la inyección del radioisótopo. En pacientes con hemofilia A, habitualmente se administró factor VIII de la coagulación, a dosis de 50 UI/Kg cada 24 horas, durante 4 días. En pacientes con hemofilia

B se administró factor IX a dosis de 60 UI/Kg cada 24 horas, durante 4 días. En pacientes con inhibidor también pudo realizarse la inyección de radioisótopo con mínimo riesgo de sangrado.<sup>283</sup> En estos pacientes con inhibidor circulante se administró CCPa a dosis de 75 UI/Kg cada 12 horas (4 días) o rFVIIa a dosis de 90 mg/Kg cada 2 horas (1 día).

#### **3.3.1.3. Isótopo y dosis**

Para la elección del isótopo radiactivo se consideró su vida media, porque la intensidad de la reacción inflamatoria está directamente relacionada con la tasa de exposición y el tamaño del radiocoloide; a mayor tamaño, menor tendencia del material a difundir fuera de la articulación. El radioisótopo debe ser beta-emisor para minimizar la exposición del cuerpo a las radiaciones gamma.<sup>282</sup>

El compuesto isotópico venía preparado en una jeringa desde el servicio de Medicina Nuclear; por eso es de gran importancia la estrecha colaboración con dicho servicio.

Los isótopos utilizados fueron el Itrio-90 (<sup>90</sup>Y) y el Renio-186 (<sup>186</sup>Re). El <sup>90</sup>Y es el isótopo que utilizamos en la articulación de la rodilla, a dosis de 185 megabequerelios (MBq). El <sup>186</sup>Re comenzó a utilizarse desde principios de 2001 en codos y tobillos, a dosis de 56-74 y 74 MBq, respectivamente. Anteriormente a esta fecha, se había utilizado el <sup>90</sup>Y también en codos y tobillos.

Desde los últimos años el preparado isotópico contenía también tecnecio 99 metaestable (<sup>99m</sup>Tc), lo que nos permitió visualizar la difusión intra-articular del material tras la inyección.

### 3.3.1.4. Técnica de inyección

La técnica de inyección intra-articular del isótopo radiactivo utilizado fue muy similar a la aplicada para la aspiración de líquido articular (artrocentesis). Los principios generales para acceder al espacio intra-articular son los mismos, sea cual sea el tipo de articulación. Como ya se ha comentado, antes de comenzar el procedimiento se administró el factor de la coagulación deficitario. Además se respetaron todas las normas de asepsia. La zona de inyección fue cuidadosamente limpiada y esterilizada y el médico usó siempre guantes y demás materiales estériles. Se emplearon agujas intramusculares de 0,8 x 40 mm y jeringas de 10 ml.

El uso de anestesia local o general no fue necesario según nuestra experiencia; tampoco el control ecográfico de la inyección. La técnica de introducción de la aguja en el espacio intra-articular varía dependiendo del tipo de articulación, la describiremos según se trate de codo, rodilla o tobillo.

#### ♦ Codo:

Para realizar la sinoviortesis radiactiva en el codo, el paciente se colocó en posición de decúbito supino con el codo flexionado 90° y el antebrazo en rotación neutra y apoyado sobre su abdomen. La aguja se introdujo en el centro del triángulo formado por el olécranon, el epicóndilo y la cabeza radial; justo en este punto hay una pequeña depresión que es el lugar donde debe introducirse la aguja en dirección medial, hasta percibirse como penetra la cápsula articular.

#### ♦ Rodilla:

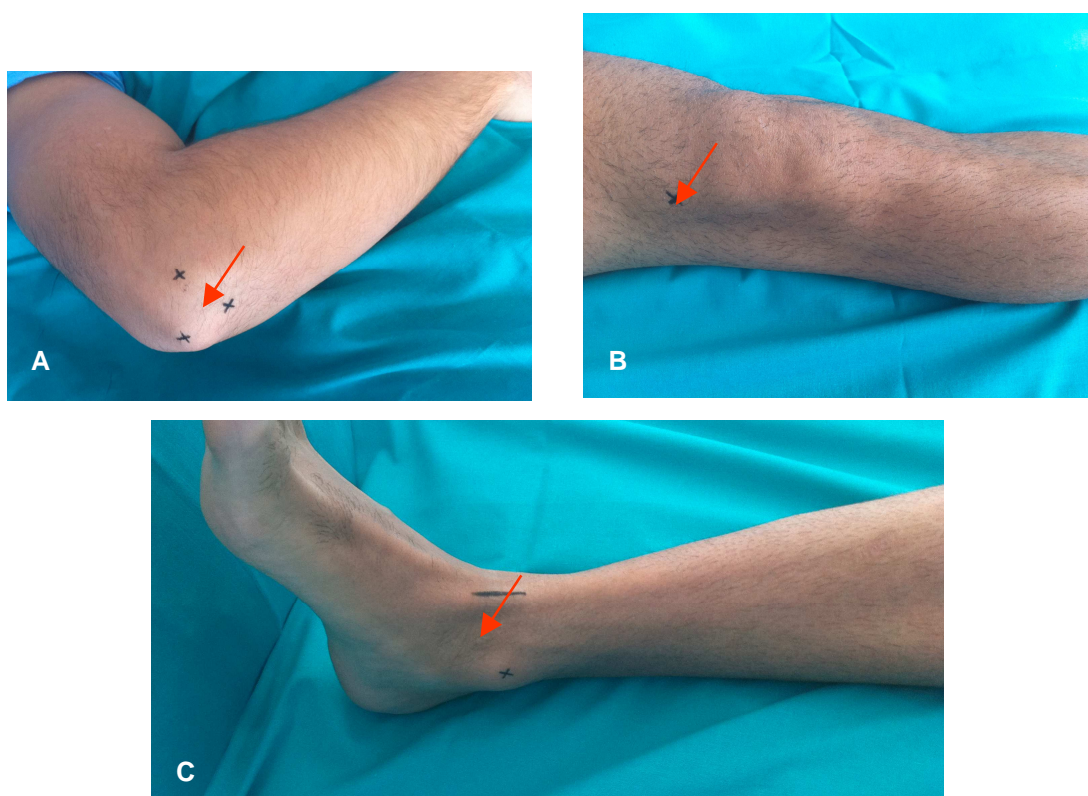
La rodilla es una articulación grande, con unos puntos de referencia fácilmente palpables, por lo que pueden utilizarse varias vías de acceso. Las vías de entrada más accesibles son la parapatelar lateral y la suprapatelar lateral. En nuestro caso, se usó la vía suprapatelar externa en todos los casos. El paciente se colocó en decúbito supino



con la rodilla extendida para relajar el aparato extensor. La aguja se introduce a 2 cm proximal y 2 cm lateralmente al ángulo súpero-externo de la rótula, en dirección al fondo de saco suprarrotuliano.

♦ Tobillo:

En el tobillo el punto de inyección que se usó fue el mismo que para la artrografía de tobillo, situado en la cara ántero-medial de la articulación. El paciente se colocó en decúbito supino con el tobillo en posición neutra (90°); esto relaja la cápsula anterior y permite la localización del tendón tibial anterior que es el principal punto de referencia anatómica. La aguja se introdujo medialmente, en el espacio que queda entre dicho tendón y el maleolo interno.



**Figura 19. Puntos de introducción de la aguja en el espacio intra-articular dependiendo del tipo de articulación. A) Codo: centro del triángulo formado por olécranon, epicóndilo y cabeza radial. B) Rodilla: a 2 cm proximal y 2 cm lateralmente al ángulo súpero-externo de la rótula. C) Tobillo: en la depresión que queda entre el tendón tibial anterior y el maleolo interno.**

Una vez que la aguja alcanzaba el espacio intra-articular, se aspiraba para evacuar el contenido líquido sinovial (que no siempre existía). Una vez extraído el líquido se retiraba la jeringa, manteniendo la aguja. Seguidamente se colocaba la jeringa cargada con el preparado radioisotópico y se inyectaba lentamente dentro de la articulación. Una vez inyectado todo el radioisótopo, volvíamos a cambiar la jeringa, colocando entonces una cargada con un vial de 2 ml de acetato de betametasona de 6 mg y fosfato sódico de betametasona de 6 mg (Celestone ® Cronodose ®), que se iba liberando mientras retirábamos lentamente la aguja. La finalidad del corticoide es doble: reducir el riesgo de reacción inflamatoria post-inyección y lavar el trayecto de la aguja para evitar una posible quemadura isotópica en su trayecto o en la piel. Seguidamente a la retirada de la aguja se procedía a la colocación de un vendaje compresivo durante unos 3 días.

#### **3.3.1.5. Gammagrafía**

En los últimos años (desde 2002), a la inyección de  $^{90}\text{Y}$  y  $^{186}\text{Re}$  se le añadió una pequeña dosis de Tecnecio-99-metaestable ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), a dosis de 18 MBq. El  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  es un isótopo gamma-emisor, cuyo uso nos permite obtener imágenes de la distribución del isótopo inyectado. Aproximadamente una hora después de la inyección del radioisótopo, se procedía a la realización de una gammagrafía por parte del servicio de Medicina Nuclear, con el objetivo de visualizar la difusión del material dentro de la articulación.<sup>62</sup>

#### **3.3.1.6. Tratamiento post-inyección**

Tras la inyección del isótopo radiactivo se colocaba un vendaje compresivo y se aconsejaba el uso de frío local durante las primeras 24 horas. Durante los días posteriores a la inyección se aconseja el uso de analgesia habitual y la movilización activa libre de la articulación y carga de peso según tolerancia.

Además, seguidamente, se indicaban estiramientos estáticos y ejercicios de tonificación, con el objetivo de prevenir la retracción de partes blandas y mejorar el trofismo muscular. En aquellos pacientes que habían realizado tratamiento rehabilitador previo a la inyección de radioisótopo se aconsejó continuar con el programa de ejercicios específicos aprendidos.

En los enfermos que se consideraba necesario, se prescribía un programa de rehabilitación específico.

#### **3.3.1.7. Necesidad de repetir la inyección de sinoviortesis radiactiva**

La variable que se usó para determinar la necesidad de una inyección posterior fue la frecuencia de los sangrados articulares. En pacientes con número igual o mayor a 2 hemartros en los 3-6 meses posteriores, se propuso una nueva infiltración. El procedimiento en esos casos fue idéntico al descrito para la primera inyección.

#### **3.3.2. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES**

Todos los datos referentes a la población de pacientes en estudio se recogieron de las siguientes fuentes de información:

- Revisión de las historias clínicas de los pacientes del Servicio de Hematología.
- Archivo informático de la Unidad de Hemofilia del Servicio de Hematología.
- Revisión de las historias clínicas de los enfermos del Servicio de Cirugía Ortopédica.
- Revisión de las historias clínicas de los pacientes del Servicio de Rehabilitación y Medicina Física.

- Archivo informático del Servicio de Radiodiagnóstico.
- Base de datos informática del Servicio de Medicina Nuclear.

Se tomaron todos los datos de los enfermos con hemofilia que habían desarrollado sinovitis crónica tratada con sinoviortesis radiactiva y que cumplían los criterios de inclusión mencionados previamente.

A partir de la revisión de historias y archivos, se recogieron las siguientes variables:

- 1) Variables de los pacientes (datos demográficos y médicos).
- 2) Variables generales de las articulaciones.
- 3) Variables específicas de las articulaciones, que usamos para valorar la respuesta a la sinoviortesis radiactiva, medidas justo antes de cada inyección del radioisótopo.
- 4) Variables propias de la técnica de inyección del radioisótopo, recogida justo después de cada inyección intra-articular.
- 5) Variables específicas de las articulaciones (las mismas del apartado 3), pero medidas a los 6 meses de cada inyección del radioisótopo.

Se ha publicado que 3-6 meses es el intervalo de tiempo adecuado para valorar la respuesta a una inyección de sinoviortesis radiactiva; también que si la respuesta es negativa debería realizarse una nueva inyección.<sup>117,282</sup> Por eso, las variables específicas de las articulaciones, que usamos para valorar la respuesta al procedimiento, se midieron en dos tiempos, justo antes de la inyección del radioisótopo y a los 6 meses de la misma.

#### **3.3.2.1. Variables de los pacientes**

Se recogieron los siguientes datos demográficos y médicos de las historias clínicas de los 78 enfermos incluidos en el estudio, en el

momento de la sinoviortesis radiactiva. Las variables recogidas se describen a continuación:

- ❑ Edad
- ❑ Tipo de hemofilia:
  - Hemofilia A (déficit de factor VIII)
  - Hemofilia B (déficit de factor IX)
- ❑ Grado de enfermedad hemofilia:
  - Leve. Si el nivel de factor deficitario era  $>0,05-0,4$  UI/ml ( $>5\%$  de la normalidad)
  - Moderada. Si el nivel de factor deficitario era  $0,01-0,05$  UI/ml ( $1-5\%$  de la normalidad)
  - Grave. Si el nivel de factor deficitario era  $<0,01$  UI/ml ( $<1\%$  de la normalidad)
- ❑ Régimen de tratamiento farmacológico administrado:
  - Sustitutivo a demanda. Considerado como el tratamiento no continuado que se administra seguidamente a la aparición de una hemorragia con el objetivo de resolver dicho sangrado de forma puntual.
  - Profilaxis secundaria. Es el tratamiento continuado de larga duración que no cumple los criterios de profilaxis primaria.
- ❑ Presencia de inhibidor circulante:
  - No. Cuando no se detectó inhibidor con capacidad de inactivar el factor de la coagulación infundido.
  - Sí. Cuando se detectó inhibidor capaz de neutralizar la actividad del factor de la coagulación infundido.
- ❑ Número de articulaciones que habían sufrido hemartros:
  - Una. Cuando únicamente había sangrado una articulación (articulación diana).
  - Varias. Cuando el paciente había sufrido sangrados en más de una articulación.
- ❑ Número de articulaciones que precisaron sinoviortesis radiactiva:
  - Una. Cuando el enfermo sólo precisó ser tratado mediante sinoviortesis radiactiva en una única articulación.

- Varias. Cuando el paciente necesitó ser tratado con sinoviortesis radiactiva en varias articulaciones.
- Realización o no de ejercicio físico. En caso de que se realizase ejercicio, se recogió si este era suave/moderado o agresivo. Se consideró ejercicio físico moderado cuando el paciente realizaba deportes recomendables según la Federación Mundial de Hemofilia,<sup>10</sup> como caminar, pasear, ejercicios acuáticos, bicicleta estática y elíptica, golf, natación, pesca, tiro con arco, carrera, esquí, patinaje, remo, tenis, atletismo o voleibol. Se consideró ejercicio físico agresivo cuando el paciente realizaba actividades menos recomendables por el contacto físico o sobrecarga articular que condicionan, como son: fútbol, baloncesto, boxeo, alpinismo, ciclismo de montaña, fútbol americano, hockey, motociclismo o rugby.<sup>194</sup>

### **3.3.2.2. Variables generales de las articulaciones**

Se recogieron antes de la sinoviortesis radiactiva las siguientes variables generales de las 104 articulaciones tratadas con sinoviortesis radiactiva en los pacientes incluidos en este estudio:

- Tipo de articulación: se han considerado los tres tipos articulares en los que se habían realizado sinoviortesis radiactiva, excluyéndose el resto.
  - Codo
  - Rodilla
  - Tobillo
- Hemicuerpo: se recogió la lateralidad de las articulaciones intervenidas.
  - Derecha
  - Izquierda
- Número de hemartros previos sufridos en total. El episodio hemorrágico articular se contabilizó cada vez que aparecía recogido en la historia clínica el diagnóstico de un nuevo

sangrado articular, ya fuera espontáneo o tras un traumatismo, y que requiriera tratamiento.

- Presencia o no de artropatía.
- Se consideró que el paciente presentaba artropatía cuando se detectaron signos de daño articular en las radiografías simples, sumando algún punto en la escala europea de artropatía hemofílica de Pettersson (adoptada por la Federación Mundial de Hemofilia) (Tabla 8). Dicha escala puntúa individualmente la presencia de diferentes hallazgos de daño articular, siendo el resultado final la suma de estos puntos individuales. En algunos pacientes, sobre todo en los últimos años, se utilizó más la RMN que la radiología simple para el diagnóstico de lesiones articulares. En estos casos no fue posible aplicar la escala de valoración de Pettersson.
- Se consideró que el paciente no presentaba artropatía cuando no se detectaron en las pruebas de imagen ninguno de los daños articulares que recoge la escala de Pettersson.

#### **3.3.2.3. Variables específicas de las articulaciones, medidas justo antes de cada inyección de radioisótopo**

El estudio de Van Genderen,<sup>366</sup> mostró que, independientemente de la edad, el dolor y la movilidad articular se identificaron como los “predictores” más importantes de las limitaciones funcionales. La fuerza muscular, no tuvo una contribución significativa. Por ello, en este estudio hemos querido medir cada una de las variables articulares y musculares que pueden contribuir a una mayor limitación funcional.

Las variables que se tomaron para determinar la respuesta de la articulación al tratamiento con la sinoviortesis radiactiva fueron: número de hemartros en los 6 meses previos, dolor articular, balance articular en flexión y extensión, balance muscular en flexión y extensión, grado de sinovitis clínica y tamaño sinovial medido con

pruebas de imagen, existencia de deformidad articular, y puntuaciones de las escalas clínica y radiológica de la Federación Mundial de Hemofilia. Todas estas variables se detallan a continuación.

- ❑ Hemartros ocurridos en los últimos 6 meses. Se contabilizó como hemartros cada episodio de sangrado articular recogido en las historias clínicas, que ocurría espontáneamente o tras un traumatismo, y que requirió tratamiento.
- ❑ Dolor articular. Se trata de un parámetro subjetivo, pero que nos permite monitorizar los cambios en cuanto a la sensación de dolor articular percibido por paciente de una exploración a otra. Se midió con la escala analógica visual (EVA), con una puntuación de 0 a 10.<sup>194</sup> Dicha escala representa una línea de 10 cm, en la que el extremo de la izquierda corresponde a la ausencia de dolor y el extremo de la derecha al dolor más insoportable imaginable. En ella el paciente debe marcar un punto en la línea correspondiente a la intensidad del dolor que siente. A dicha marca se le asigna un valor numérico entre 0 y 10, siendo 0 el extremo izquierdo y 10 el derecho.
- ❑ Balance articular. Hace referencia al arco de movimiento de una articulación. Se midió mediante goniometría.<sup>194</sup> Se tomaron las medidas de los grados que faltaban para la extensión máxima y de los grados de flexión máxima de las articulaciones. Dado que los recorridos articulares son diferentes en cada tipo de articulación (codo, rodilla y tobillo), se calculó el porcentaje de los grados medidos en relación a la normalidad, para poder compararlos posteriormente en el análisis estadístico. Se consideró como balance articular normal el que se refleja en la tabla 14.<sup>253</sup>



Tabla 14. Promedio (en grados) de los valores normales del balance articular en el plano sagital de codo, rodilla y tobillo.

Articulación	Grados	
Codo	Flexión: 140 +/- 5	Extensión: 0 +/- 2
Rodilla	Flexión: 140 +/- 5	Extensión: 0 +/- 3
Tobillo	Flexión dorsal: 15 +/- 5	Flexión plantar: 40 +/- 10

- Balance muscular. Hace referencia al grado de actividad muscular. Se recogieron los datos referentes al estado de la musculatura extensora y flexora de las articulaciones, utilizando la escala de exploración motora del *Medical Research Council*, que puntúa de 0 a 5,<sup>219</sup> (Tabla 15). En dicha escala, 0 indica la inactividad muscular absoluta y 5 la actividad muscular normal.

Tabla 15. Escala de exploración motora del *Medical Research Council*

Grado	Descripción
0	Sin contracción
1	Señal o indicio de contracción
2	Movimiento efectivo, en posición de gravedad eliminada
3	Movimiento efectivo contra la gravedad, pero sin resistencia
4	Movimiento efectivo contra la gravedad y resistencia moderada
5	Movimiento efectivo contra resistencia máxima (potencia muscular normal) ( <i>potencia = fuerza + velocidad</i> )

- Grado de sinovitis clínica determinado por la exploración física. La inspección de la articulación afectada muestra los signos clásicos de la inflamación sinovial: calor, dolor y rubor. Se palpa una masa, con aumento objetivable de su temperatura y cuya exploración representa dolor acorde a la gravedad, acompañada de limitaciones funcionales como son la pérdida de recorrido articular, fuerza y trofismo muscular. Los hallazgos a la exploración clínica se clasificaron en 4 grados de sinovitis (Tabla 16).

Tabla 16. Escala de valoración clínica de la sinovitis clínica usada en la Unidad Hemofilia del Hospital La Paz.	
Grado	Hallazgos
+	Apariencia de hipertrofia sinovial articular a la palpación
++	Ligero aumento de diámetro articular y palpación de pequeña hipertrofia sinovial
+++	Moderado aumento de diámetro articular y moderada hipertrofia sinovial a la palpación
++++	Importante aumento de diámetro articular y palpación de marcada hipertrofia sinovial

- Grado de sinovitis medido en pruebas de imagen. Se anotaron los milímetros de grosor de la membrana sinovial visualizados mediante la ecografía o resonancia magnética de cada articulación.
- Deformidad. Se recogieron los datos referentes al hecho de que el paciente hubiese desarrollado o no alguna deformidad articular, incluyendo deformidades en el plano sagital (flexo o *recurvatum*) o en el plano frontal (varo o valgo).

- Escala de exploración clínica de la Federación Mundial de Hemofilia. Se recogió la puntuación de la escala en las articulaciones, en el momento de la primera inyección de sinoviortesis radiactiva. Desarrollada por Gilbert en los años 80, puntúa de 0 a 1 ó de 0 a 2 cada uno de los siguientes hallazgos: inflamación, atrofia muscular, deformidad axial, crepitación, rango de movimiento, flexo articular e inestabilidad. La puntuación máxima es de 12 puntos para el tobillo y la rodilla, y de 10 para el codo (Tabla 5).
- Escala radiológica de Pettersson de la Federación Mundial de Hemofilia. Se anotó la puntuación de dicha escala. Como se ha comentado previamente es una escala de uso internacional que puntúa 8 signos diferentes de daño articular de manera independiente, siendo el resultado final del estado de artropatía el sumatorio de estos puntos (Tabla 8).

#### **3.3.2.4. Variables propias de la técnica de inyección del radioisótopo**

Las variables referentes a la técnica de inyección del radioisótopo se recogieron justo después de cada inyección intra-articular y son las siguientes:

- Tipo de isótopo inyectado, Itrio- 90 ( $^{90}\text{Y}$ ) y Renio-186 ( $^{186}\text{Re}$ ). Recordamos que en nuestro estudio se utilizó  $^{90}\text{Y}$  para todas las articulaciones durante los primeros años y desde el año 2001 se utilizó  $^{90}\text{Y}$  en las rodillas y  $^{186}\text{Re}$  en las articulaciones pequeñas (codos y tobillos).
- Difusión del isótopo. En base a la gammagrafía realizada tras la inyección, se consideró que la difusión era homogénea cuando el isótopo quedaba repartido de manera uniforme por toda la articulación. Se consideró una difusión heterogénea cuando el

isótopo difundió de manera no uniforme, mostrando una distribución parcheada.

- Complicaciones. Se anotaron si el paciente había desarrollado alguna complicación articular o no inmediatamente después de la inyección del radioisótopo.

#### **3.3.2.5. Variables específicas de las articulaciones medidas a los 6 meses de cada inyección del radioisótopo**

Estas variables articulares son las mismas descritas en el apartado 3.3.2.3., pero tomadas a los 6 meses de la inyección del radioisótopo. Dichas variables son: número de hemartros en los 6 meses previos, dolor articular, balance articular en flexión y extensión, balance muscular en flexión y extensión, grado de sinovitis clínica y tamaño sinovial medido con pruebas de imagen, existencia de deformidad articular, y puntuaciones de las escalas clínica y radiológica de la Federación Mundial de Hemofilia.

Los datos de estas variables se compararon con las medidas justo antes de la inyección (apartado 3.3.2.3.) para determinar la respuesta de la articulación a la sinoviortesis radiactiva.

### **3.3.3. METODO DE VALORACIÓN DE RESULTADOS**

#### **3.3.3.1. Valoración de la efectividad de la sinoviortesis radiactiva**

Para analizar la efectividad de la sinoviortesis radiactiva se consideró la articulación como la unidad muestral del estudio.

Para valorar la efectividad del tratamiento de sinoviortesis radiactiva en las articulaciones estudiadas, se analizaron variables articulares independientes. Dichas variables se midieron para cada articulación,

antes de la inyección de radioisótopo (como se recoge en el apartado 3.3.2.3) y a los 6 meses tras haber aplicado la inyección mencionada (apartado 3.3.2.5.), y se analizaron estadísticamente para determinar si las mejorías eran o no significativas.

El análisis estadístico realizado para valorar la efectividad de la sinoviortesis radiactiva se realizó de forma independiente para las primeras, segundas y terceras inyecciones articulares del radioisótopo (SR-1, SR-2 y SR-3).

#### **3.3.3.2. Análisis exploratorio de las variables que pueden influir en la efectividad de la sinoviortesis radiactiva**

Posteriormente se hizo un análisis exploratorio de las variables que pueden influir en la efectividad de la sinoviortesis radiactiva en las articulaciones estudiadas. Para ello se extrajeron cinco de las variables específicas de las articulaciones y se compararon con variables del paciente, variables generales de la articulación y variables propias de la técnica de inyección de radioisótopo.

Las 5 variables específicas articulares y los criterios de mejoría que se consideraron fueron los siguientes:

- 1) Mejoría del dolor. Se consideró mejoría del dolor articular cuando la escala analógica visual (EVA) descendió al menos 2 puntos a los 6 meses tras la inyección del radioisótopo.
- 2) Reducción del número de hemartros. Se consideró mejoría en el número de hemartros, cuando los sangrados articulares fueron menores en los 6 meses siguientes a la inyección que en los 6 meses anteriores a la misma.

- 3) Aumento del porcentaje del balance articular. Se consideró mejoría en el balance articular cuando el arco de movimiento articular en flexión o en extensión aumentó al menos un 7% medido a los 6 meses después del uso del radioisótopo, respecto al balance articular medido previamente.
- 4) Aumento del balance muscular. Se consideró mejoría del balance muscular cuando la puntuación en la escala de exploración motora del *Medical Research Council* aumentó al menos 1 punto en flexión o en extensión a los 6 meses de la inyección del radioisótopo.
- 5) Disminución del grado de sinovitis. Se consideró mejoría en el grado de sinovitis, cuando se objetivó una disminución del grosor sinovial en las pruebas de imagen tras 6 meses desde la inyección.

La mejoría o no de estas variables se compararon con variables del paciente, variables generales de la articulación y variables propias de la técnica de inyección del radioisótopo. Dichas variables se detallan a continuación:

- Edad (media)
- Número de articulaciones afectadas
- Tipo de hemofilia (A o B)
- Grado de hemofilia (Leve, Moderada o Grave)
- Tratamiento hematológico (Demanda o Profilaxis Secundaria)
- Presencia de inhibidor (No o Sí)
- Práctica deportiva (No, Suave/moderada o Agresiva)
- Tipo de articulación (Codo, Rodilla o Tobillo)
- Hemicuerpo (Derecho o Izquierdo)
- Presencia de artropatía (No o Sí)
- Isótopo utilizado ( $^{90}\text{Y}$  o  $^{186}\text{Re}$ )
- Complicaciones tras la inyección (No o Sí)

El análisis comparativo entre la mejoría o no de las cinco variables específicas de la articulación y las variables del paciente, variables generales de la articulación y variables propias de la técnica de inyección del radioisótopo descritas, se hizo de forma independiente para las primeras, segundas y terceras inyecciones articulares del radioisótopo (SR-1, SR-2 y SR-3). Recordemos que de las 104 articulaciones, 68 precisaron una sola inyección, 20 necesitaron dos inyecciones y 16 necesitaron tres inyecciones.

#### **3.3.3.3. Valoración de las variables que pueden relacionarse con el número total de inyecciones de radioisótopo necesarias**

En este apartado se han valorado las variables de pacientes y articulaciones que puedan influir en el número total de inyecciones de radioisótopo necesarias.

Se compararon las variables del enfermo y generales de la articulación con el número total de inyecciones precisadas.

También se realizó una comparación del tamaño sinovial previo a la sinoviortesis radiactiva con el número total de inyecciones precisadas.

#### **3.3.3.4. Otros análisis de interés**

Hemos querido aprovechar los datos recogidos en este estudio para responder a algunas cuestiones que nos han ido surgiendo durante la práctica clínica diaria y el manejo de las personas con hemofilia tratadas con sinoviortesis radiactiva. Nos preguntamos lo siguiente:

- Si duele más la artropatía con destrucción condral que la sinovitis.
- Si la ausencia de artropatía influye en la mejoría del hemartros.
- Si el grado de sinovitis es el factor pronóstico más importante de respuesta al tratamiento.

### **3.3.3.5. Métodos estadísticos utilizados en el análisis de los datos**

#### **Estadística descriptiva**

Las variables categóricas se presentan mediante frecuencias absolutas y porcentajes, y las variables medidas de forma cuantitativa mediante su media, desviación típica y mediana.

#### **Estadística analítica**

Para valorar la efectividad de las diferentes inyecciones articulares de radioisótopo se han comparado las diferentes variables cuantitativas medidas antes y después de la inyección del isótopo radiactivo mediante la prueba t de Student para medidas apareadas o su equivalente no paramétrico (prueba de Wilcoxon) si se trataba de variables ordinales o si el tamaño muestral lo precisaba, y la prueba de McNemar para comparar las variables medidas de forma categórica (deformidad articular).

Para explorar si el hemartrosis es la variable más determinante de efectividad se ha comparado con el resto de las variables (dolor, balance articular (BA), balance muscular (BM) y tamaño sinovial) con sus criterios de mejoría establecidos respectivamente, mediante la prueba exacta de Fisher. Se utilizó la prueba de McNemar para comparar la mejoría de cada una de las variables articulares usadas y para valorar la efectividad de la segunda y tercera inyecciones respecto a la previa.

Para examinar la asociación de las cinco variables específicas (mejoría del dolor, del hemartrosis, del balance articular, del balance muscular y el tamaño de la sinovial) y las variables del paciente, variables generales de la articulación y variables propias de la inyección de radioisótopo, se han utilizado la prueba de chi cuadrado de Pearson o su equivalente no paramétrica. Se ha usado la prueba exacta de Fisher cuando las variables exploradas eran categóricas y la t de Student para medidas independientes o su equivalente no



paramétrica, prueba de la U de Mann-Whitney, en caso de variables cuantitativas. Con la finalidad de saber si las variables exploradas eran factores independientes o de confusión, cuando fue necesario, se utilizaron modelos de regresión logística. Para ello, a las variables que mostraron una significación estadística en cada uno de los análisis de efectividad realizado, se les aplicó un modelo univariante de regresión logística para conocer la magnitud y precisión de dicha significación, determinando la *odds ratio* con los intervalos de confianza al 95% para posteriormente introducirlas conjuntamente en un modelo de regresión logística multivariante para su ajuste.

Por último se han realizado otras comparaciones utilizando las pruebas estadísticas apropiadas, dependiendo de que las mediciones a comparar fueran categóricas o cuantitativas.

Todas las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos, aquellos con un valor de  $p < 0,05$ .

El desarrollo informático de textos se ha llevado a cabo con el programa Microsoft Word 2000. La realización de tablas y gráficos se ha realizado mediante el programa Microsoft Excel 2000. El *software* utilizado para la realización del estudio estadístico ha sido el programa estadístico SPSS para Windows (versión 15.0).

#### **3.4. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES**

En la recogida de la información de este estudio se ha mantenido los niveles más altos de conducta profesional y confidencialidad, cumpliendo la legislación nacional vigente sobre protección de datos. El derecho de los pacientes a la confidencialidad ha sido respetado. La identidad de los enfermos se ha codificado en los documentos del estudio y sólo personal debidamente autorizado ha tenido acceso a los datos personales identificables. La información recogida se

incorporó a una base de datos informática, la cual sólo se ha empleado con la finalidad de esta investigación de modo que los pacientes no podrán ser identificados de ninguna forma en dicha base de datos.



## **4. RESULTADOS**



## RESULTADOS

### 4.1. DESCRIPTIVOS DE LAS ARTICULACIONES

Seguidamente se describen los hallazgos encontrados tras la revisión de las historias clínicas de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en el estudio.

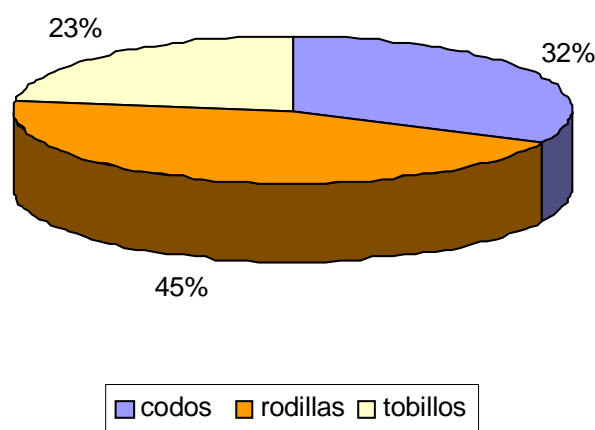
Se debe recordar que la unidad muestral de nuestro estudio es la articulación, que ha sido tomada de forma independiente para valorar los cambios encontrados al someterla al tratamiento con sinoviortesis radiactiva.

Se recogieron un total de **78 personas** con hemofilia. Algunos de estos pacientes, precisaron ser tratados con sinoviortesis radiactiva en varias de sus articulaciones (codos, rodillas o tobillos), motivo por el cual el número de articulaciones total es mayor que el de enfermos. La media de articulaciones tratadas con sinoviortesis radiactiva por paciente es de 1,34. Las características sociodemográficas y clínicas de los enfermos del estudio, se describen en la Tabla 17.

Tabla 17. Características sociodemográficas y clínicas de los 78 pacientes incluidos en este estudio.	
Edad de sinoviortesis radiactiva	
Media global	18,8 años (mediana 18) rango 7-51
Media en codos	23,1 años (mediana 20,5)
Media en rodillas	17,3 años (mediana 16,5)
Media en tobillos	18,5 años (mediana 19)
Grupos de edad	
Menor de 18 años	38 pacientes (49%)
Mayores o iguales de 18 años	40 pacientes (51%)
Tipo de hemofilia	
A	73 pacientes (93,6%)
B	5 pacientes (6,41%)
Grado de enfermedad	
Grave	69 pacientes (88,5%)
Moderado	8 pacientes (10,3%)
Leve	1 pacientes (1,3%)
Tratamiento hematológico	
A demanda	51 pacientes (65,4%)
Profilaxis secundaria	27 pacientes (34,6%)
Inhibidor circulante	
No	66 pacientes (85%)
Sí	12 pacientes (15%)
Nº articulaciones con sangrados	
1 articulación (diana)	18 pacientes (23%)
Varias articulaciones	60 pacientes (77%)
Tratados con sinoviortesis radiactiva	
1 articulación	59 pacientes (74,4%)
2 articulaciones	13 pacientes (18%)
3 articulaciones	5 pacientes (6,4%)
4 articulaciones	1 paciente (1,3%)
Práctica deportiva	
No	33 pacientes (42%)
Suave o moderada	41 pacientes (53%)
Agresiva	4 pacientes (5%)

En total se realizaron sinoviortesis radiactivas en **104 articulaciones**. El número total de articulaciones corresponden a los 78 pacientes, ya que, 58 enfermos precisaron ser tratados con sinoviortesis radiactiva de una sola articulación, 15 pacientes precisaron ser tratados de 2 articulaciones, 4 necesitaron ser tratados de 3 articulaciones y 1 paciente precisó ser tratado de 4 articulaciones. Las 104 articulaciones se distribuyeron de la siguiente manera: 33 codos (31,7%), 47 rodillas (45,2%) y 24 tobillos (23,1%) (Figura 20).

**Figura 20. Tipo de articulaciones y porcentaje, en las que se realizó la sinoviortesis radiactiva.**



El 54,8% de las articulaciones correspondían al hemicuerpo derecho y el 45,2% al izquierdo. La media del número total de hemartros en la articulación durante los 6 meses previos a someterse a la sinoviortesis radiactiva fue de 5,7 (desviación estándar 2,8).

El diagnóstico de sinovitis articular previo a la sinoviortesis radiactiva se hizo, en todas las articulaciones, mediante exploración clínica y ecografía; en 29 de ellas además se realizó resonancia magnética (RM). Todas las articulaciones estudiadas mostraron signos de inflamación sinovial (sinovitis) en el momento de las pruebas de



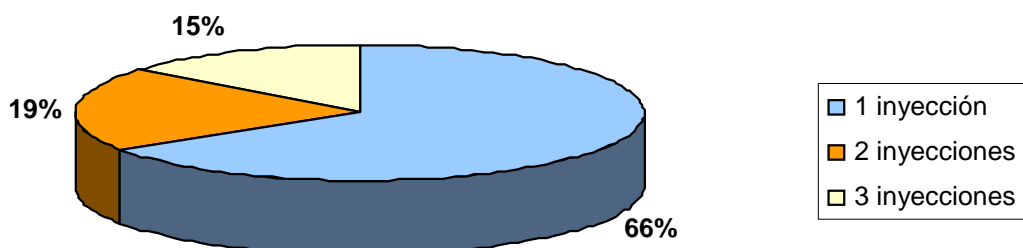
imagen, motivo por el cual se consideraron subsidiarias de sinoviortesis radiactiva.

Mediante radiología simple se evidenció que el total de articulaciones, 85 (81,7%) ya presentaba algún signo radiológico de artropatía en el momento de la inyección del isótopo.

Además, 67 articulaciones (64,4% del total) mostraron alguna deformidad antes de la sinoviortesis radiactiva, distribuyéndose de la siguiente manera: 50 articulaciones presentaban flexo (48%), 1 articulación mostraba varo (1%), 11 articulaciones presentaban valgo (10,5%) y 5 articulaciones mostraban deformidades combinadas (4,8%). Las 37 articulaciones restantes (35,6%) no presentaron deformidad alguna.

En total se realizaron **156 inyecciones** articulares con diferentes radioisótopos. De las 104 articulaciones incluidas en el estudio, 68 (65,4%) precisaron una única inyección de radioisótopo (SR-1). Del resto de articulaciones, 20 (19,2%) necesitaron 2 inyecciones de radioisótopo (SR-2) y 16 (15,4%) precisaron un total de 3 inyecciones (SR-3) (Figura 21).

**Figura 21. Distribución de articulaciones según el número de inyecciones de sinoviortesis radiactivas realizadas.**



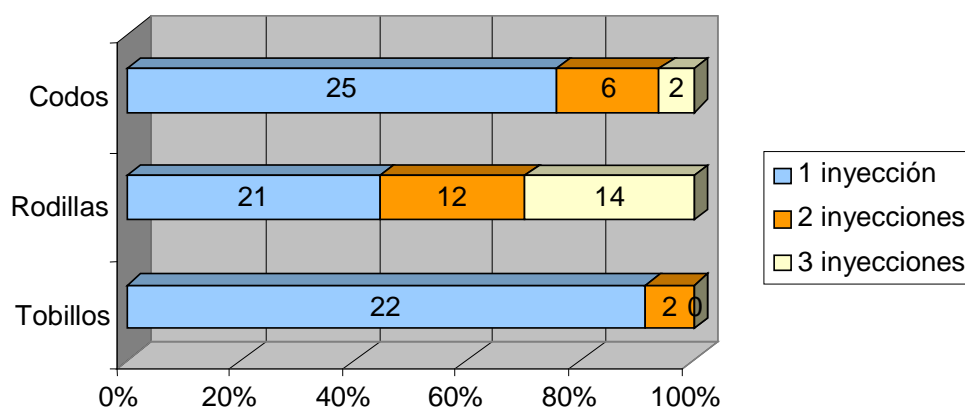
El número de pacientes, articulaciones e inyecciones incluidas en el estudio, queda reflejado en la Tabla 18.

Tabla 18. Distribución del número de articulaciones que fueron tratadas con sinoviortesis radiactiva, según el número de inyecciones que se llevaron a cabo.

	<b>1ª Inyección</b>	<b>2ª Inyección</b>	<b>3ª Inyección</b>	<b>Total articulaciones</b>
<b>Codos</b>	25	6	2	<b>33</b>
<b>Rodillas</b>	21	12	14	<b>47</b>
<b>Tobillos</b>	22	2	0	<b>24</b>
<b>Total inyecciones</b>	<b>68</b>	<b>20</b>	<b>16</b>	<b>104</b>

En total, se trataron con una sola inyección de radioisótopo 25 codos (75,8% de los codos), 21 rodillas (44,7% de las rodillas) y 22 tobillos (91,7% de los tobillos). Se llevaron a cabo 2 inyecciones de radioisótopo en 6 codos (18,2% de los codos), 12 rodillas (25,5% de las rodillas) y 2 tobillos (8,3% de los tobillos). Se trataron con 3 inyecciones de radioisótopo 2 codos (6,1% de los codos), 14 rodillas (29,8% de las rodillas) y ningún tobillo. La media de inyecciones de radioisótopo realizadas por articulación es de 1,5. En general la rodilla necesitó dos o tres inyecciones de isótopo en más ocasiones que el tobillo o el codo (Figura 22).

**Figura 22. Número de inyecciones de sinoviortesis radiactiva requeridas según el tipo de articulación.**



En total se realizaron 43 inyecciones de radioisótopo en codos (17 con  $^{90}\text{Y}$  y 26 con  $^{186}\text{Re}$ ), 87 inyecciones en rodillas (todas con  $^{90}\text{Y}$ ) y 26 inyecciones en tobillos (4 con  $^{90}\text{Y}$  y 22 con  $^{186}\text{Re}$ ), sumando un total de 156 inyecciones.

La mediana del periodo de tiempo transcurrido entre la primera y la última inyección de sinoviortesis radiactiva fue de 11 meses entre la primera y segunda inyección, y de 7 meses entre la segunda y la tercera, como se muestra en la Tabla 19.

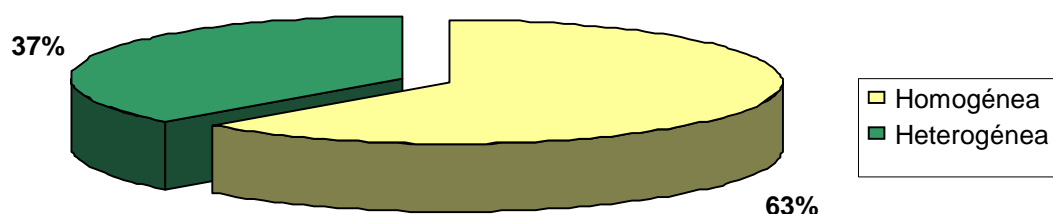
Tabla 19. Tiempo transcurrido (meses) entre las diferentes inyecciones articulares				
	N	Mediana (m)	Media (m)	Desviación estándar
Entre 1ª y 2ª inyección	39	11	23,6 rango (4-120)	28,5
Entre 2ª y 3ª inyección	16	7	16,7 rango (5-50)	14,9

N = número, m = meses

Los isótopos utilizados en las inyecciones fueron  $^{90}\text{Y}$  y  $^{186}\text{Re}$ . Se utilizó  $^{90}\text{Y}$  en 107 inyecciones (68,6%) y  $^{186}\text{Re}$  en 49 inyecciones (31,4%). En las inyecciones de rodilla únicamente se utilizó  $^{90}\text{Y}$  mientras que en codos y tobillos se usó  $^{90}\text{Y}$  durante los primeros años, y  $^{186}\text{Re}$  a partir del año 2001.

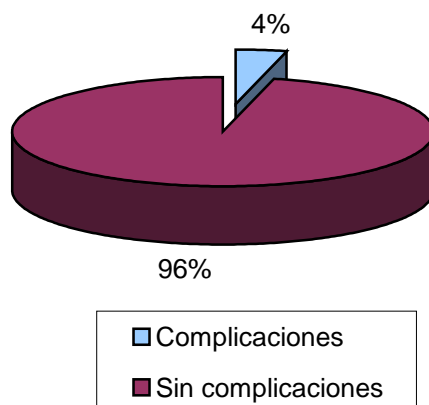
En los casos en los que se realizó una gammagrafía tras la sinoviortesis radiactiva (35 inyecciones) se observó que la difusión del isótopo dentro de la articulación fue homogénea en el 63% de las ocasiones y heterogénea en el 37% de los casos (Figura 23). En general el número de inyecciones en las que el isótopo difundió homogéneamente fue mayor en codos (80%) que en rodillas (61,1%) y tobillos (58,3%).

**Figura 23. Difusión intra-articular del isótopo tras la inyección de sinoviortesis radiactiva.**

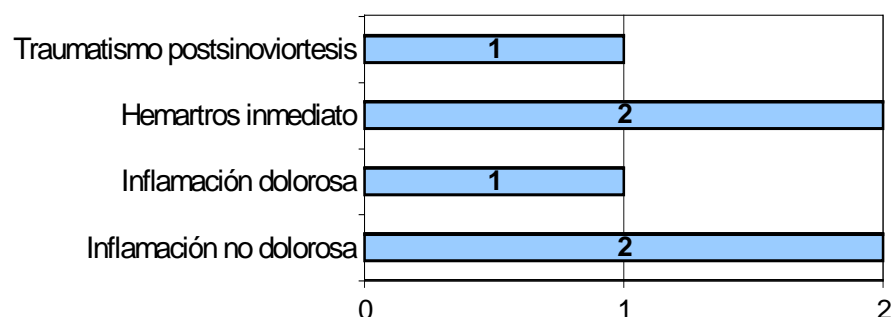


Las complicaciones que surgieron inmediatamente tras la inyección del radioisótopo fueron 6 (3,8%) de las 156 que se realizaron. Se encontraron 2 inflamaciones del punto de inyección no dolorosas en codos, 1 reacción inflamatoria a la inyección con intenso dolor en un tobillo que obligó a inmovilizarlo con yeso durante 10 días, 2 hemartros inmediatos a la inyección que requirieron inmovilización y tratamiento con factor en un codo y una rodilla, y 1 traumatismo en un codo a los 15 días de la intervención que produjo una proliferación llamativa de la sinovial. Esta distribución se muestra en las Figuras 24 y 25.

**Figura 24. Porcentaje de complicaciones tras la inyección del radioisótopo.**



**Figura 25. Tipo y número de complicaciones tras la inyección del radioisótopo.**



En cuanto a la necesidad de intervenciones quirúrgicas posteriores, finalmente, de las 104 articulaciones tratadas con sinoviotesis radiactiva, 8 (7,7%) precisaron ser operadas. Las intervenciones realizadas fueron: 1 sinovectomía de codo con resección de cabeza radial, 2 sinovectomías de rodilla, 2 desbridamientos de rodilla, 2 artroplastias de rodilla y 1 desbridamiento de tobillo, todas ellas en adultos. Porcentualmente, la articulación de la rodilla requirió más intervenciones que el codo y el tobillo.

## **4.2. VALORACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA PRIMERA INYECCIÓN ARTICULAR DE SINOVIORTESIS RADIATIVA**

En este apartado hemos querido valorar la efectividad del tratamiento de sinovioirtesis radiactiva en las articulaciones estudiadas, de forma más específica. Se analizaron variables articulares independientes. Dichas variables se midieron para cada una de las inyecciones de radioisótopo, antes y 6 meses después de la misma. Las variables que se midieron fueron las referidas de forma extensa en el apartado 3.3.2.3 y 3.3.2.5. del Material y Método. Dichas variables fueron: los hemartros, el dolor (medido con EVA), el porcentaje de balance articular en flexión y en extensión, el grado de sinovitis clínica, el tamaño sinovial (medido con ecografía), la escala de exploración clínica de la Federación Mundial de Hemofilia y la escala radiológica de Pettersson de la Federación Mundial de Hemofilia. Todas estas variables se analizaron estadísticamente para determinar si las diferencias en las medidas antes y después de la inyección eran o no significativas.

Como se ha comentado, los análisis mencionados se han llevado a cabo de forma independiente para cada inyección, con el objetivo de determinar si el procedimiento sigue siendo efectivo tras las 2ª y 3ª inyecciones, en los casos en los que se realizaron. En este apartado se describe la respuesta a la primera inyección del isótopo (SR-1), independientemente de que se precisasen posteriormente otras inyecciones. No se recogen datos de todas las articulaciones del estudio, porque hay alguna pérdida de datos. Los resultados de las segundas y terceras inyecciones se detallan en los apartados siguientes.

La Tabla 20 muestra dichas variables articulares, sus valores antes y a los 6 meses de la primera inyección del radioisótopo y los porcentajes de mejoría. El análisis estadístico determinó si dichas variables mejoraron significativamente tras el tratamiento.

Tabla 20. Valores medios de las variables articulares específicas medidas antes y después de la 1ª inyección de sinoviortesis radiactiva (SR-1), su porcentaje de mejoría y su significación estadística.

<b>Variables articulares</b>	<b>N</b>	<b>ANTES de la sinoviortesis Media (desviación estándar)</b>	<b>DESPUÉS de la sinoviortesis Media (desviación estándar)</b>	<b>Porcentaje de mejoría (%)</b>	<b>SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA  Valor de p</b>
Hemartros	82	6 (2,7)	1,9 (2,2)	67,6	0,000*
Dolor (EVA)	92	3,4 (2,6)	0,96 (1,7)	72	0,000*
%BA flexión	93	91,8 (17)	94,9 (17)	3,4	0,010**
%BA extensión	93	86,2 (23,7)	88,5 (25,4)	2,6	0,108 **
BM flexión	83	3,5 (0,7)	3,8 (0,6)	10,1	0,000*
BM extensión	83	3,3 (0,7)	3,8 (0,6)	13	0,000*
Sinovitis clínica	93	1,9 (0,9)	1,1 (0,8)	39,3	0,000*
Tamaño sinovial	80	4,47 (4)	3,12 (3,3)	30	0,000*
Escala clínica <sup>^</sup>	85	5,16 (1,9)	4,2 (2,2)	18,9	0,000*
Escala radiológica <sup>^^</sup>	18	4,3 (2,9)	4,7 (3,1)	--	0,102**

N = número; %BA = Porcentaje de Balance Articular; BM = Balance Muscular

\* t de Student para muestras apareadas

\*\* Test de Wilconson

<sup>^</sup> Escala de exploración clínica de la Federación Mundial de Hemofilia

<sup>^^</sup> Escala radiológica de Pettersson de la Federación Mundial de Hemofilia

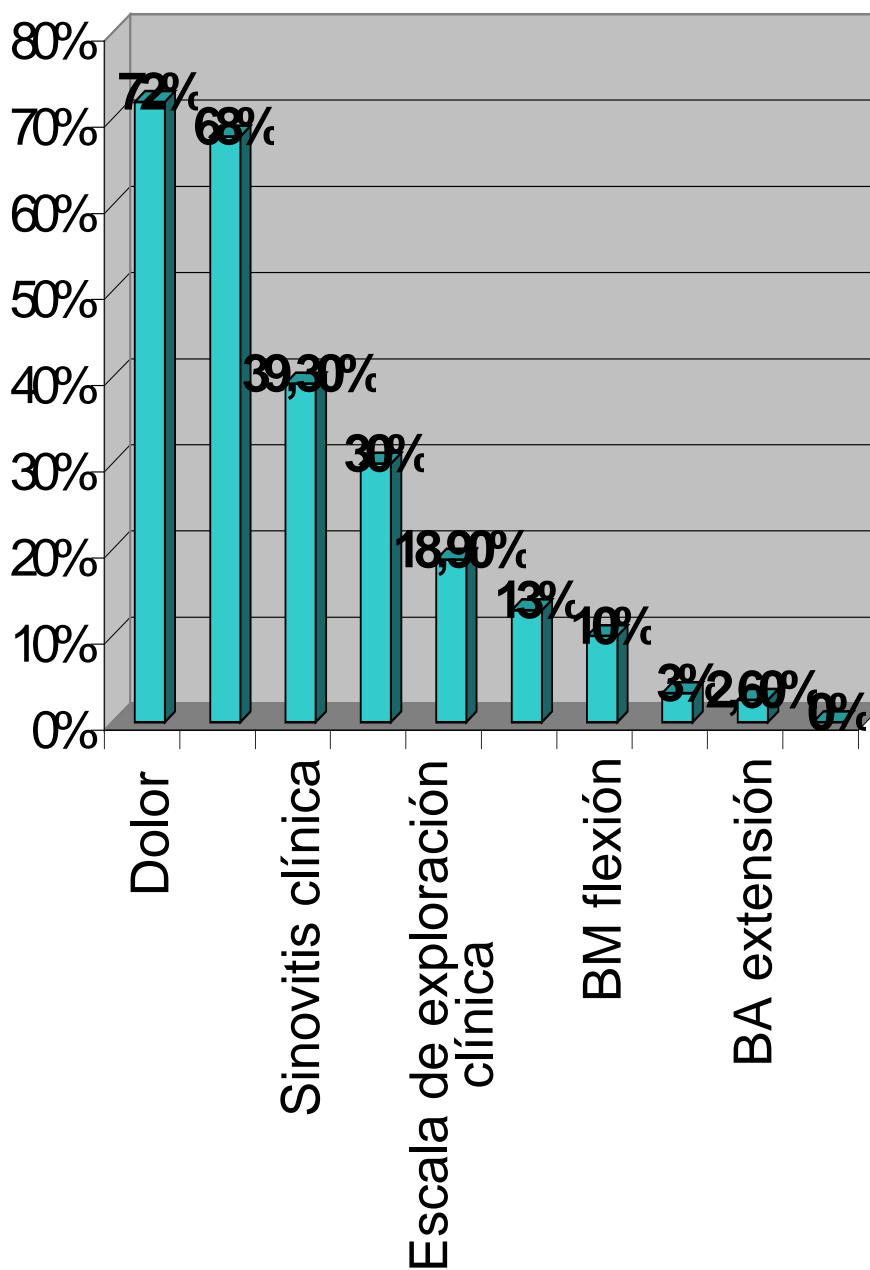
En la tabla 20 vemos que todas las variables estudiadas presentaron mejoría tras la primera inyección de isótopo, con valores significativos desde el punto de vista estadístico excepto la escala radiológica. Si ordenamos las variables en relación al porcentaje de mejoría alcanzado con la inyección de radioisótopo observamos que:

- Los hemartros y el dolor fueron las variables que mostraron una mayor mejoría, con reducción del número de sangrados y de la escala de dolor de alrededor del 70%.
- La hipertrofia sinovial valorada clínicamente o con pruebas de imagen también mostró una reducción clara entorno al 30-40%. Aunque la valoración del estado sinovial con pruebas de imagen es mucho más exacta que la valoración clínica, observamos que los porcentajes de mejoría fueron similares.
- La escala de exploración clínica de la Federación Mundial de Hemofilia, que valora globalmente la inflamación, atrofia muscular, deformidad axial, crepitación, rango de movimiento, flexo articular e inestabilidad, presentó una mejoría aproximada del 20%.
- El balance muscular también mejoró en flexión y extensión con porcentajes de mejoría entorno al 10%.
- El balance articular mostró una discreta mejoría, con porcentajes de aumento del recorrido articular de alrededor del 3%, aunque en el caso de la extensión, los valores no fueron significativos.
- La escala radiológica de Pettersson de la Federación Mundial de Hemofilia, que puntúa 8 signos diferentes de daño articular, no mostró mejoría.

Dichos porcentajes se reflejan con claridad en la Figura 26.



Figura 26. Porcentaje de mejoría de las variables articulares tras la 1ª inyección de sinoviortesis radiactiva.



#### 4.2.1. REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE HEMARTROS

Hemos descrito el porcentaje de mejoría de los hemartros basado en las medias de sangrados antes y después de la primera inyección de sinoviortesis radiactiva, siendo dicho porcentaje del **67,6%**.

Otra manera de describirlo sería hablar del porcentaje de articulaciones en las que se redujo el número de hemartros tras la 1ª inyección de sinoviortesis radiactiva. Según la tabla 26, que refleja el número de articulaciones que mejoraron y no mejoraron los hemartros en cada inyección, vemos que de 82 articulaciones, en 78 disminuyó el número de sangrados articulares y en 4 no; por tanto el **95,1%** de las articulaciones redujeron sus sangrados.

Otro dato interesante es conocer el número de articulaciones que redujeron su número de sangrados completamente, es decir que no volvieron a sangrar a los 6 meses de la primera inyección de sinoviortesis radiactiva. El análisis realizado indicó que con valores de 0 tras la inyección (es decir ningún hemartros) había 26 articulaciones de 90 (se perdieron 14 casos); por tanto, el porcentaje de articulaciones en las que no se registró ningún hemartros en los 6 meses siguientes a la sinoviortesis radiactiva fue del **28,9%**.

#### 4.2.2. ANÁLISIS POR TIPO DE ARTICULACIÓN

Si analizamos de manera independiente la mejoría de las variables de las diferentes articulaciones obtendremos los valores medios, los porcentajes de mejoría y la significación estadística, de los codos, rodillas y tobillos que se detalla en las Tablas 21, 22 y 23.

Codos

Tabla 21. Comparación de los valores medios de las variables articulares específicas medidas en los codos, antes y después de la 1ª inyección de sinoviortesis radiactiva, su porcentaje de mejoría y su significación estadística.

<b>Variables articulares</b>	<b>N</b>	<b>ANTES de la sinoviortesis</b> <i>Media</i> (desviación estándar)	<b>DESPUÉS de la sinoviortesis</b> <i>Media</i> (desviación estándar)	<b>Porcentaje de mejoría (%)</b>	<b>SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA</b>  <i>Valor de p*</i>
Hemartros	26	6 (2,3)	1,8 (1,7)	70	0,000
Dolor (EVA)	31	4,2 (2,8)	1 (1,9)	76	0,000
%BA flexión	31	89,4 (11,1)	90,6 (10,7)	1,3	0,383
%BA extensión	31	79,3 (11,9)	86 (8)	8,4	0,001
BM flexión	27	3,3 (0,6)	3,7 (0,6)	12,1	0,026
BM extensión	27	3,2 (0,6)	3,7 (0,6)	15,6	0,008
Sinovitis clínica	31	1,5 (0,5)	0,7 (0,5)	53,3	0,000
Tamaño sinovial	25	4,2 (3,2)	2,3 (2,7)	45,2	0,000
Escala clínica <sup>^</sup>	28	6,1 (1,6)	5 (2)	18	0,001
Escala radiológica <sup>^^</sup>	4	7 (1,6)	7 (1,6)	--	1

N = número; %BA = Porcentaje de Balance Articular; BM = Balance Muscular

\* Test de Wilconson

<sup>^</sup> Escala de exploración clínica de la Federación Mundial de Hemofilia

<sup>^^</sup> Escala radiológica de Pettersson de la Federación Mundial de Hemofilia

Rodillas

Tabla 22. Comparación de los valores medios de las variables articulares específicas medidas en las rodillas, antes y después de la 1ª inyección de sinoviortesis radiactiva, su porcentaje de mejoría y su significación estadística.

<b>Variables articulares</b>	<b>N</b>	<b>ANTES de la sinoviortesis <i>Media</i> (desviación estándar)</b>	<b>DESPUÉS de la sinoviortesis <i>Media</i> (desviación estándar)</b>	<b>Porcentaje de mejoría (%)</b>	<b>SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA  <i>Valor de p*</i></b>
Hemartros	42	5,8 (3,1)	1,8 (2,3)	68,9	0,000
Dolor (EVA)	43	2,1 (2,2)	0,4 (1,1)	80,9	0,000
%BA flexión	44	88 (11,4)	93 (11)	5,6	0,001
%BA extensión	44	94,4 (6,6)	96,2 (5,1)	1,9	0,020
BM flexión	42	3,5 (0,7)	3,8 (0,5)	8,5	0,002
BM extensión	42	3,3 (0,7)	3,7 (0,6)	12,1	0,003
Sinovitis clínica	44	2,4 (1)	1,5 (0,9)	37,5	0,001
Tamaño sinovial	40	5,5 (4,6)	3,7 (3,7)	32,7	0,000
Escala clínica <sup>^</sup>	43	4,8 (1,9)	4 (2,2)	16,6	0,001
Escala radiológica <sup>^^</sup>	6	4,3 (3,2)	4,3 (3,2)	--	1

N = número; %BA = Porcentaje de Balance Articular; BM = Balance Muscular

\* Test de Wilconson

<sup>^</sup> Escala de exploración clínica de la Federación Mundial de Hemofilia

<sup>^^</sup> Escala radiológica de Pettersson de la Federación Mundial de Hemofilia

Tobillos

Tabla 23. Comparación de los valores medios de las variables articulares específicas medidas en los tobillos, antes y después de la 1ª inyección de sinoviortesis radiactiva, su porcentaje de mejoría y su significación estadística.

<b>Variables articulares</b>	<b>N</b>	<b>ANTES de la sinoviortesis</b> <i>Media</i> (desviación estándar)	<b>DESPUÉS de la sinoviortesis</b> <i>Media</i> (desviación estándar)	<b>Porcentaje de mejoría (%)</b>	<b>SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA</b>  <i>Valor de p*</i>
Hemartros	14	6,7 (2,4)	2,6 (2,6)	61	0,001
Dolor (EVA)	18	5,2 (2,7)	2 (2,2)	73,9	0,001
%BA flexión	18	105,5 (27,8)	106,9 (29,4)	1,3	0,705
%BA extensión	18	77,7 (48,5)	74 (54,2)	4,7	1
BM flexión	14	3,7 (0,8)	4,2 (0,6)	13,5	0,008
BM extensión	14	3,7 (0,8)	4,2 (0,6)	13,5	0,008
Sinovitis clínica	18	1,5 (0,5)	0,9 (0,6)	40	0,019
Tamaño sinovial	15	2 (1)	2,6 (3)	30	0,719
Escala clínica <sup>^</sup>	14	4,2 (2)	3,1 (2,2)	25,1	0,016
Escala radiológica <sup>^^</sup>	8	3 (2,3)	3,8 (3,2)	--	1

N = número; %BA = Porcentaje de Balance Articular; BM = Balance Muscular

\* Test de Wilcoxon

<sup>^</sup> Escala de exploración clínica de la Federación Mundial de Hemofilia

<sup>^^</sup> Escala radiológica de Pettersson de la Federación Mundial de Hemofilia

En este análisis de las variables de cada uno de los diferentes tipos articulares (codos, rodillas, tobillos) y para la primera inyección de sinoviortesis radiactiva, hemos constatado que los porcentajes de mejoría y los valores de  $p$  fueron similares a los tomados de forma global. Desde el punto de vista estadístico, los porcentajes de mejoría del BA en las rodillas mejoraron en flexión y extensión; en los codos, sólo mejoraron en extensión; y en los tobillos no mejoraron ni en flexión ni en extensión. Es importante señalar, que aunque los valores de  $p$  no fueron significativos para la mejoría del BA en extensión y el tamaño sinovial de los tobillos, esto se debe a la pequeña muestra de tobillos de nuestro estudio, ya que los porcentajes de mejoría fueron similares a los de los codos y rodillas.

#### **4.2.3. MEJORÍA DE LA DEFORMIDAD**

En cuanto a la deformidad articular, tomada globalmente, 62 articulaciones (68,1%) presentaron algún tipo de deformidad articular antes de la primera inyección de sinoviortesis radiactiva y 58 articulaciones (63,7%) mostraron deformidades después de la misma. Aunque el porcentaje de articulaciones con deformidad se redujo tras la sinoviortesis radiactiva, la diferencia estadística no fue significativa. De las 69 articulaciones, hubo 47 articulaciones que inicialmente tenían flexo; de ellas, 7 (14,9%) terminaron corrigiendo la deformidad tras la sinoviortesis radiactiva. Sin embargo, de las 29 articulaciones que inicialmente no tenían deformidad, 3 (10,3%) presentaban deformidad en flexo a los 6 meses de la sinoviortesis radiactiva. El resto de los pacientes mantuvieron el grado de deformidad: 26 enfermos continuaron sin desarrollar deformidad, 40 pacientes mantuvieron deformidad en flexo, 1 paciente mantuvo la deformidad en varo, 10 enfermos mantuvieron la deformidad en valgo y 4 pacientes mantuvieron deformidades combinadas. El análisis estadístico determinó que no había diferencias significativas, con un valor de  $p$  de 0,343 (test de McNemar).

Con estos datos podemos confirmar que la sinoviortesis radiactiva es un procedimiento efectivo, no sólo para reducir el número de hemartros y el tamaño sinovial, sino también para mejorar el dolor, el recorrido articular y la potencia muscular.

### **4.3. VALORACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA SEGUNDA INYECCIÓN ARTICULAR DE SINOVIORTESIS RADIATIVA**

Hasta ahora el análisis realizado ha valorado la efectividad del tratamiento de sinoviortesis radiactiva tras la primera inyección (SR-1). En este apartado vamos a analizar la efectividad del tratamiento en la segunda inyección (SR-2). El análisis estadístico es el mismo que se ha realizado en el apartado anterior (4.2.), pero llevado a cabo en aquellas articulaciones en las que se realizó una segunda inyección de radioisótopo. Estas articulaciones fueron un total de 36, distribuidas de la siguiente manera: 8 codos, 26 rodillas y 2 tobillos.

Las variables estudiadas son las 10 ya conocidas, que se midieron para cada articulación, antes de la segunda inyección de sinoviortesis radiactiva y a los 6 meses tras haber aplicado dicha segunda inyección. Se analizaron estadísticamente para determinar si las mejorías eran o no significativas. El objetivo era determinar si el procedimiento sigue siendo efectivo tras la 2ª inyección, independientemente de que precisasen posteriormente ser inyectados por tercera vez. Los resultados de las terceras inyecciones se detallarán en el apartado siguiente.

La Tabla 24 muestra dichas variables articulares, sus valores medidos antes y 6 meses después de la segunda inyección del radioisótopo, los porcentajes de mejoría de cada una de las variables y su significación estadística. El análisis estadístico determinó si dichas variables mejoraron significativamente tras el tratamiento.

Tabla 24. Valores medios de las variables articulares específicas medidas antes y después de 2ª inyección de la sinoviortesis radiactiva, su porcentaje de mejoría y su significación estadística.

<b>Variables articulares</b>	<b>N</b>	<b>ANTES de la sinoviortesis</b> <i>Media</i> <i>(desviación estándar)</i>	<b>DESPUÉS de la sinoviortesis</b> <i>Media</i> <i>(desviación estándar)</i>	<b>Porcentaje de mejoría (%)</b>	<b>SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA</b>  <i>Valor de p*</i>
Hemartros	30	4,1 (2)	1,5 (1,6)	62,1	0,000
Dolor (EVA)	31	3 (2,4)	1,2 (2,1)	58	0,004
%BA flexión	31	88,5 (12,1)	89,9 (12,7)	1,5	0,600
%BA extensión	31	87,6 (18,6)	89,7 (19)	2,4	0,027
BM flexión	29	3,4 (0,5)	3,7 (0,5)	7,9	0,021
BM extensión	30	3,2 (0,4)	3,5 (0,6)	8,2	0,059
Sinovitis clínica	31	2 (0,6)	1,3 (0,9)	34,9	0,000
Tamaño sinovial	27	5,4 (3,5)	3,7 (2,5)	30,8	0,004
Escala clínica	30	5,9 (1,6)	4,4 (2)	24,7	0,001
Escala radiológica	6	6,8 (3)	7 (2,9)	--	1

N = número; %BA = Porcentaje de Balance Articular; BM = Balance Muscular

\* Test de Wilconson

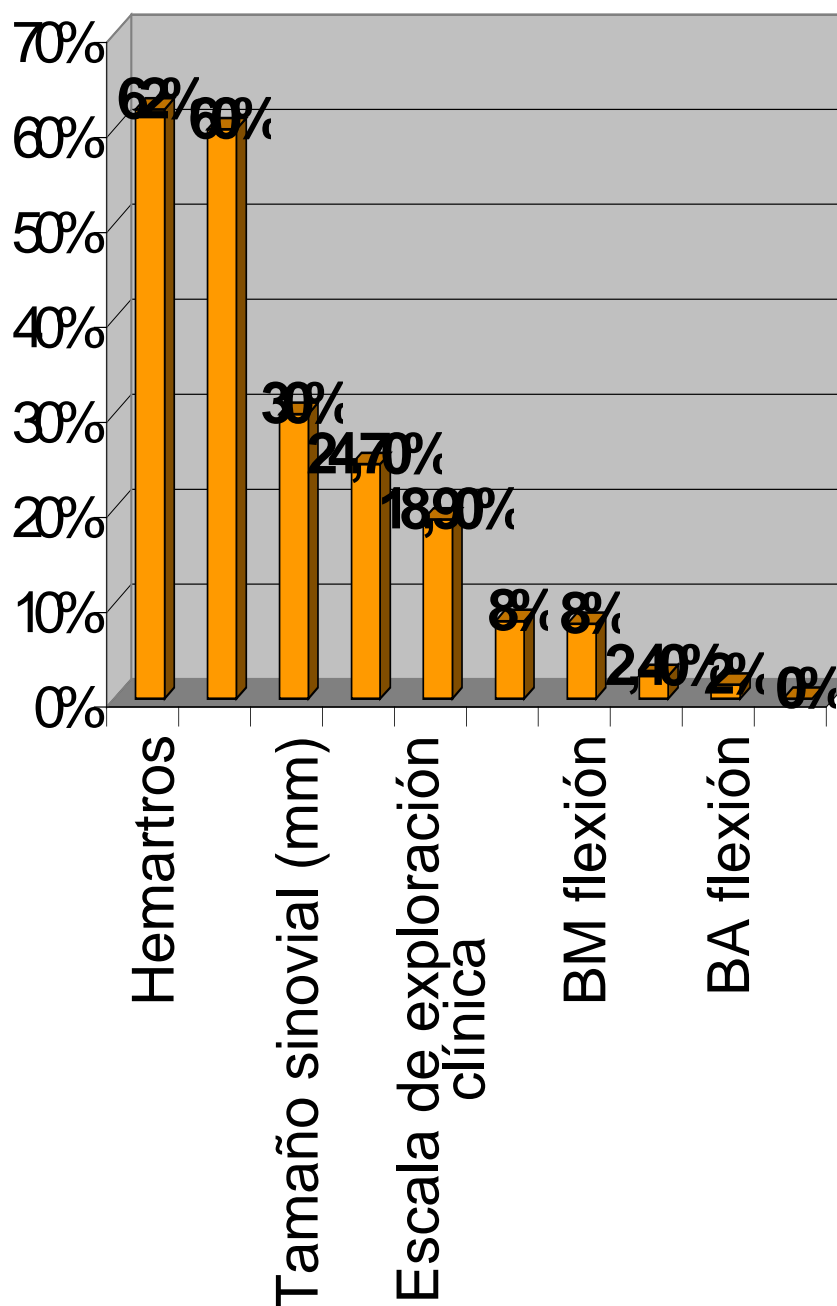
^ Escala de exploración clínica de la Federación Mundial de Hemofilia

^^ Escala radiológica de Pettersson de la Federación Mundial de Hemofilia



La figura 27 representa los porcentajes de mejoría de las variables articulares tras la 2ª inyección de sinoviortesis radiactiva.

**Figura 27. Porcentaje de mejoría de las variables articulares tras la 2ª inyección de sinoviortesis radiactiva**



Con estos datos podemos confirmar que tras la segunda inyección de sinoviortesis radiactiva sigue existiendo una mejoría significativa de la mayoría de las variables estudiadas; sólo el balance articular en flexión, no mostró datos estadísticamente significativos. Así que podemos afirmar que una segunda inyección sigue siendo efectiva para mejorar los sangrados, el dolor, el BA en extensión, el balance muscular en flexión y extensión, y la sinovitis clínica y ecográfica. Sin embargo, no parece efectiva para mejorar el balance articular en flexión, ni la escala radiológica.

#### **4.3.1. REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE HEMARTROS**

Hemos mencionado ya, que el porcentaje de mejoría de los hemartros basado en las medias de sangrados antes y después de la segunda inyección de sinoviortesis radiactiva fue del **62,1%**.

En cuanto al porcentaje de articulaciones en las que se redujo el número de hemartros tras la 2ª sinoviortesis radiactiva, según la tabla 26, que refleja el número de articulaciones que mejoraron y no mejoraron los hemartros, observamos que de 30 articulaciones, 25 mejoraron y 5 no mejoraron; por tanto hubo un **83,3%** de las articulaciones que mejoraron en cuanto a su número de hemartros.

Respecto a las articulaciones que redujeron su número de sangrados a 0, es decir que no volvieron a sangrar tras la segunda inyección de sinoviortesis radiactiva, el análisis realizado indicó que con valores de 0 tras la inyección (es decir ningún hemartros) hubo 10 articulaciones de 36; por tanto el porcentaje de reducción total de hemartros fue del **27,7%**.

### **4.3.2. ANÁLISIS POR TIPO DE ARTICULACIÓN**

Cuando analizamos de manera independiente la mejoría de la variables de los diferentes tipos articulares (codos, rodillas, tobillos) observamos que los porcentajes de mejoría y los valores de p tras la 2ª inyección de sinoviortesis radiactiva fueron similares a los ya mencionados, obtenidos con el análisis global de todas las articulaciones. En este caso, el análisis independiente de cada tipo de articulación hay que tomarlo con precaución, puesto que el tamaño de los grupos es pequeño: 8 codos, 26 rodillas y sólo 2 tobillos.

### **4.3.3. MEJORÍA DE LA DEFORMIDAD**

En cuanto a la deformidad articular, 25 articulaciones (80,6%) presentaban algún tipo de deformidad articular antes de la sinoviortesis radiactiva y 21 articulaciones (67,7%) seguían presentándola después de la misma. Aunque el porcentaje de articulaciones con deformidad se redujo tras la sinoviortesis radiactiva, la diferencia estadística no fue significativa. Se ha utilizado un test de Mc Nemar para determinar los cambios en la deformidad tras la sinoviortesis radiactiva. Hubo 6 articulaciones que inicialmente tenía flexo, de ellas, 4 terminaron corrigiendo la deformidad tras la sinoviortesis radiactiva. El resto de los pacientes mantuvieron el grado de deformidad: 4 enfermos persistieron sin desarrollar deformidad, 13 pacientes mantuvieron deformidad en flexo, 3 pacientes continuaron con la deformidad en valgo y 3 enfermos mantuvieron deformidades combinadas. El análisis estadístico determinó que no hubo diferencias significativas (p de 0,289).

#### **4.4. VALORACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA TERCERA INYECCIÓN ARTICULAR DE SINOVIORTESIS RADIATIVA**

Ya hemos visto la efectividad del tratamiento de sinoviortesis radiactiva tras la primera y segunda inyecciones de radioisótopo. En este cuarto apartado vamos a analizar la efectividad del tratamiento tras la tercera inyección (SR-3). El análisis estadístico es el mismo que se realizó en el apartado anterior, pero llevado a cabo en aquellas articulaciones en las que fue necesaria una tercera inyección de radioisótopo.

Estas articulaciones fueron un total de 16, distribuidas de la siguiente manera: 2 codos y 14 rodillas. Destacamos que no fueron necesarias terceras inyecciones para los tobillos.

Las variables estudiadas son las mismas que en apartados anteriores, medidas antes de la tercera inyección de sinoviortesis radiactiva y a los 6 meses después de la misma. Se analizaron estadísticamente para determinar si las mejorías eran o no significativas.

El objetivo era determinar si el procedimiento seguía siendo efectivo tras la 3ª y última inyección. Los resultados obtenidos por el análisis estadístico se exponen en la Tabla 25. Los porcentajes de mejoría de las variables ordenados de mayor a menos quedan reflejados en la figura 27.

Tabla 25. Comparación de los valores medios de las variables articulares específicas medidas antes y después de 3ª inyección de la sinoviortesis radiactiva, su porcentaje de mejoría y su significación estadística.

<b>Variables articulares</b>	<b>N</b>	<b>ANTES de la sinoviortesis</b> <i>Media y desviación estándar</i>	<b>DESPUÉS de la sinoviortesis</b> <i>Media y desviación estándar</i>	<b>Porcentaje de mejoría (%)</b>	<b>SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA</b>  <i>Valor de p*</i>
Hemartros	13	3,1 (2,1)	1,2 (1,6)	61,2	0,020
Dolor (EVA)	14	2,7 (2,6)	0,6 (1,1)	77,7	0,008
%BA flexión	14	84,6 (11,8)	88 (12,3)	3,8	0,127
%BA extensión	14	93,6 (4,8)	95,6 (5,8)	2,1	0,040
BM flexión	14	3,5 (0,6)	3,5 (0,7)	0	1
BM extensión	14	3,2 (0,6)	3,3 (0,7)	3,1	0,414
Sinovitis clínica	14	2 (0,8)	1,6 (1)	20	0,059
Tamaño sinovial	11	5,2 (5,3)	2,7 (2,8)	48	0,029
Escala clínica	12	6,1 (1,1)	5,3 (1,8)	13,1	0,039
Escala radiológica	2	5,5 (0,7)	6 (0)	--	--

N = número; %BA = Porcentaje de Balance Articular; BM = Balance Muscular

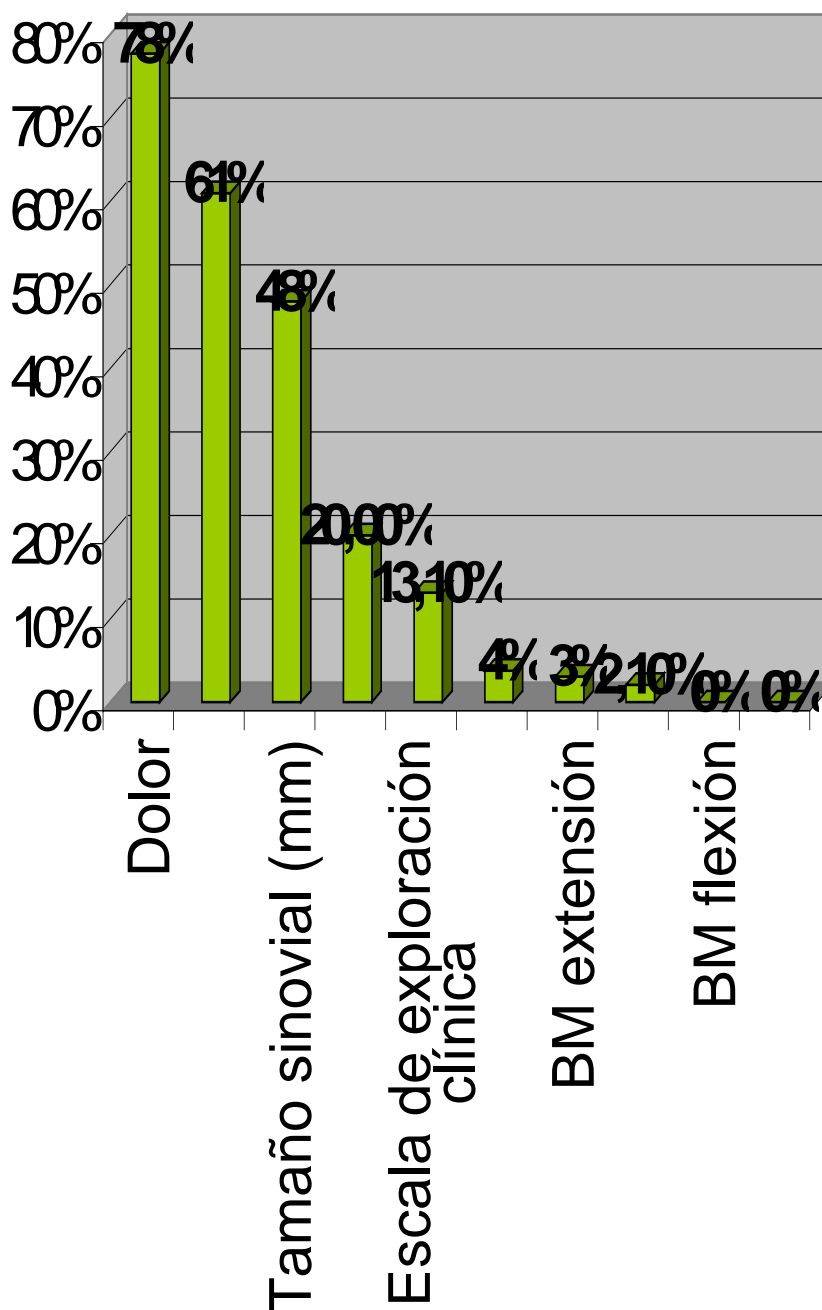
\* Test de Wilcoxon

^ Escala de exploración clínica de la Federación Mundial de Hemofilia

^^ Escala radiológica de Pettersson de la Federación Mundial de Hemofilia

La tabla 28 refleja el porcentaje de mejoría de las variables articulares tras la 3ª inyección de sinoviortesis radiactiva.

**Figura 28. Porcentaje de mejoría de las variables articulares tras la 3ª inyección de sinoviortesis radiactiva**



Con estos datos podemos confirmar que tras la tercera inyección, la sinoviortesis radiactiva sigue siendo efectiva en cuanto a los sangrados articulares, el dolor, el BA en extensión y la reducción del grosor sinovial. Sin embargo, las variables BA en flexión, BM de forma global y la escala radiológica no mostraron mejoría.

##### **4.4.1. REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE HEMARTROS**

Hemos descrito el porcentaje de mejoría de los hemartros basado en las medias de sangrados antes y después de la segunda inyección de sinoviortesis radiactiva, siendo dicha reducción del **61,2%**.

En cuanto al porcentaje de articulaciones que reducen el número de hemartros tras la tercera inyección, observando la Tabla 26 puede verse que de 13 articulaciones, 8 mejoraron y 5 no mejoraron; por tanto dicho porcentaje fue de **61,5%**.

El número de articulaciones que no volvieron a sangrar tras la tercera inyección de sinoviortesis radiactiva fueron 6 de 16; por tanto el porcentaje de reducción de hemartros a 0 fue del **37,5%**.

##### **4.4.2. ANÁLISIS POR TIPO DE ARTICULACIÓN**

Si analizamos de manera independiente la mejoría de las variables de los diferentes tipos articulares (codos y rodillas) observamos que los porcentajes de mejoría y los valores de p tras la 3ª inyección de sinoviortesis radiactiva fueron similares a las tomadas de forma global. Sin embargo, este análisis hay que tomarlo con precaución puesto que el tamaño de las muestras es muy pequeño; se trata de 2 codos y 14 rodillas.

#### 4.4.3. MEJORÍA DE LA DEFORMIDAD

En cuanto a la deformidad articular, 10 articulaciones (76,9%) presentaban algún tipo de deformidad articular antes de la sinoviortesis radiactiva y 7 articulaciones (53,9%) mostraban deformidad después de la misma. Aunque el porcentaje de articulaciones con deformidad se redujo tras la sinoviortesis radiactiva, la diferencia estadística no fue significativa ( $p=0,250$ ). Hubo 3 articulaciones que inicialmente tenían flexo; de ellas, todas terminaron corrigiendo la deformidad tras la sinoviortesis radiactiva. El resto de los pacientes mantuvieron el grado de deformidad: 3 enfermos siguieron sin desarrollar deformidad, 5 pacientes mantuvieron deformidad en flexo y 2 enfermos mantuvieron deformidades combinadas.

#### 4.5. ¿ES EL HEMARTROS LA VARIABLE MÁS DETERMINANTE?

Clásicamente se ha valorado la efectividad de la sinoviortesis radiactiva en función de la reducción del número de sangrados. Esto es debido al efecto directo del radioisótopo sobre la membrana sinovial, reduciendo los capilares sangrantes y disminuyendo los sangrados intra-articulares. En los apartados anteriores hemos demostrado que existe un porcentaje de mejoría significativo en el número de hemartros en primeras, segundas y terceras inyecciones (SR-1, SR-2 y SR-3). Pero también se ha demostrado que pueden mejorar otras variables articulares como son el dolor, el balance articular, el balance muscular y el tamaño sinovial. Por tanto, parece que la sinoviortesis radiactiva es un procedimiento efectivo para mejorar no sólo el número de hemartros, sino también otras variables articulares que determinan una mejor función articular.



Puesto que fisiopatológicamente el isótopo actúa directamente sobre la membrana sinovial, fibrosando los vasos sangrantes, parece lógico que consiga reducir los hemartros; nos hemos preguntado si la mejoría de las demás variables puede estar directamente relacionada con la mejoría de los hemartros.

Para poder hacer este análisis, primero hay que describir el número (y porcentaje) de articulaciones que mejoraron y no mejoraron con respecto a cada una de las cinco variables específicas de la articulación, en función del número de inyecciones.

##### **4.5.1. DESCRIPCIÓN DEL NÚMERO DE ARTICULACIONES QUE MEJORARON CADA UNA DE LAS VARIABLES ESPECÍFICAS EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE INYECCIONES**

Las cinco variables con criterios de mejoría establecidos son las descritas en el apartado 3.3.3.2. de Material y Método: dolor, hemartros, balance articular global (BA), balance muscular global (BM) y tamaño sinovial (medido con ecografía). A continuación se detalla cada una de las variables y el número de articulaciones que mejoraron y no mejoraron. Los datos se han expresado en función de si se trataba de la primera, la segunda o la tercera inyección de radioisótopo.

##### **4.5.1.1. Hemartros en los últimos 6 meses**

Se consideró mejoría en el número de hemartros cuando los sangrados articulares fueron menores en los 6 meses siguientes a la sinoviortesis radiactiva que en los 6 meses anteriores a la misma. La Tabla 26 refleja el número de articulaciones (y su porcentaje) que mejoraron y no mejoraron con respecto a los hemartros tras cada inyección de radioisótopo.

Tabla 26. Número de articulaciones que mejoraron y no mejoraron en cuanto al número de hemartros en la sinoviortesis radiactiva.

	1ª inyección	2ª inyección	3ª inyección
<b>Hemartros</b>	N (%)	N (%)	N (%)
Mejoría	78 (95,1%)	25 (83,3%)	8 (61,5%)
No mejoría	4 (4,9%)	5 (16,7%)	5 (38,5%)

N = número

En la tabla anterior se observa que el porcentaje de las articulaciones que mejoraron los sangrados era mayor en las articulaciones que precisaron una sola inyección (95%) y que dicho porcentaje va disminuyendo progresivamente en las articulaciones que precisaron segundas o terceras inyecciones de radioisótopo, con porcentajes del 83,3 y 61,5% respectivamente. Esta progresión descendente valorada estadísticamente muestra una significación estadística en el test exacto de Fisher de 0,001.

#### **4.5.1.2. Dolor (EVA)**

Se consideró mejoría del dolor articular cuando la escala analógica visual descendió al menos 2 puntos tras la inyección del isótopo. La Tabla 27 refleja el número de articulaciones (y su porcentaje) que mejoraron y no mejoraron en cuanto al dolor (medido con EVA) en cada inyección de radioisótopo.

Tabla 27. Número de articulaciones que mejoraron y no mejoraron el dolor tras la sinoviortesis radiactiva.

	1ª inyección	2ª inyección	3ª inyección
<b>Dolor (EVA)</b>	N (%)	N (%)	N (%)
Mejoría	55 (59,8%)	16 (51,6%)	8 (57,1%)
No mejoría	37 (40,2%)	15 (48,4%)	6 (42,9%)

N = número; EVA = escala analógica visual

Vemos que los porcentajes de articulaciones que mejoraron y no mejoraron el dolor tras la sinoviortesis radiactiva fueron similares para cada una de las inyecciones del radioisótopo.

#### **4.5.1.3. Balance articular (BA)**

Se consideró mejoría en el balance articular cuando el arco de movimiento articular en flexión o en extensión aumentó al menos un 7% del balance articular previo a la inyección. La Tabla 28 refleja el número de articulaciones (y su porcentaje) que mejoraron y no mejoraron con respecto al balance articular en cada inyección de radioisótopo.

Tabla 28. Número de articulaciones que mejoraron y no mejoraron el balance articular (BA) tras la sinoviortesis radiactiva.

	1ª inyección	2ª inyección	3ª inyección
<b>BA</b>	N (%)	N (%)	N (%)
Mejoría	49 (52,7%)	18 (58,1%)	7 (50%)
No mejoría	44 (47,3%)	13 (47,3%)	7 (50%)

N = número

En este caso se ha considerado una mejoría global cuando el arco de movimiento articular en flexión, en extensión o en ambos, aumentó al menos un 7% del balance articular previo a la sinoviortesis radiactiva. Desglosando los datos específicos, quedan de la siguiente manera: el balance articular en flexión mejoró en 36 articulaciones (38,7%) y no mejoró en 46 (61,3%); el balance articular en extensión mejoró en 29 articulaciones (31,2%) y no mejoró en 64 (68,8%). Hubo 9 (9,5%) pacientes en los que mejoraron el BA en flexión y extensión y 45 (47,3%) enfermos en los que no mejoró su BA ni en flexión ni en extensión.

#### **4.5.1.4. Balance muscular (BM)**

Se ha tomado como mejoría del balance muscular el incremento al menos de 1 punto en flexión o en extensión según la escala de exploración motora del *Medical Research Council*, en relación a la medición previa a la inyección. La Tabla 29 refleja el número de articulaciones (y su porcentaje) que mejoraron y no mejoraron el balance muscular en cada inyección de radioisótopo.

Tabla 29. Número de articulaciones que mejoraron y no mejoraron el balance muscular (BM) tras la sinoviortesis radiactiva.			
	1ª inyección	2ª inyección	3ª inyección
<b>BM</b>	N (%)	N (%)	N (%)
Mejoría	42 (50,6%)	13 (43,4%)	5 (35,7%)
No mejoría	41 (49,4%)	17 (56,7%)	9 (64,3%)

N = número

Del mismo modo se consideró una mejoría global del balance muscular cuando la articulación mejoró bien en su balance en flexión, en extensión o en ambos. Desglosando los datos específicos, quedan de la siguiente manera: el balance muscular en flexión

mejoró en 33 articulaciones (39,8%) y no mejoró en 50 (60,2%); el balance muscular en extensión mejoró en 36 articulaciones (43,4%) y no mejoró en 47 (56,6%). Hubo 27 (32,1%) articulaciones que mejoraron el balance muscular en flexión y en extensión y 42 (50%) articulaciones que no mejoraron su balance muscular.

#### **4.5.1.5. Tamaño sinovial**

Se consideró mejoría en el grado de sinovitis articular, cuando disminuyó el grosor sinovial medido en las pruebas de imagen tras la sinoviortesis radiactiva. La Tabla 30 refleja el número de articulaciones (y su porcentaje) que mejoraron y no mejoraron en cuanto al tamaño sinovial tras la inyección de radioisótopo.

Tabla 30. Número de articulaciones que mejoraron y no mejoraron el tamaño sinovial tras la sinoviortesis radiactiva.			
	1ª inyección	2ª inyección	3ª inyección
<b>Tamaño sinovial (mm)</b>	N (%)	N (%)	N (%)
Mejoría	53 (66,3%)	18 (66,7%)	7 (58,3%)
No mejoría	27 (33,8%)	9 (33,3%)	5 (41,7%)

N = número; mm = milímetros

Como vemos, existe un porcentaje alto de articulaciones que mejoraron para cada una de las variables. Para todas las variables, el número de articulaciones que mejoraron fue de al menos el 50%.

Con la Tabla 31 queremos destacar que la sinoviortesis radiactiva no sólo mejora los sangrados, sino también otras variables articulares. Si detallamos el número de articulaciones en función del número de variables que mejoraron tras la sinoviortesis radiactiva observamos lo siguiente:

- A) Tras la primera inyección la mayoría de las articulaciones mostraron mejoría en 3 ó 4 variables.
- B) Tras la segunda inyección la mayoría de las articulaciones mostraron mejoría en 3 variables.
- C) También observamos que el número de variables combinadas que mejoraron fue cada vez menor en función de las inyecciones sucesivas; así tras la tercera inyección la mayoría de las articulaciones mejoraron sólo una variable.

Lo arriba mencionado queda reflejado en la tabla 31.

Tabla 31. Frecuencia de articulaciones según el número de variables que mejoraron.		
	Nº de variables que mejoraron	Frecuencia de articulaciones
1ª inyección de SR	0	3
	1	3
	2	9
	3	<b>21</b>
	4	<b>18</b>
	5	8
2ª inyección de SR	1	1
	2	5
	3	<b>11</b>
	4	8
3ª inyección de SR	1	<b>5</b>
	3	1
	4	2
	5	3

SR: sinoviortesis radiactiva

#### 4.5.2. ¿LA MEJORÍA DEL HEMARTROS CONDICIONA LA MEJORÍA DE LAS DEMÁS VARIABLES?

Hemos querido valorar si el hecho de que mejoren las variables dolor, BA, BM y tamaño sinovial puede relacionarse directamente con el hecho de que mejoren los hemartros. Para ello, hemos cruzado los datos de las tablas descritas en el apartado anterior, que recogen el número de articulaciones que mejoraron y no mejoraron cada una de las variables y se han comparado con el número de articulaciones que mejoraron y no mejoraron los hemartros, para establecer si había una relación directa entre ellas.

Los datos se han expresado en función de si se trataba de la primera (SR-1), la segunda (SR-2) o la tercera inyección del radioisótopo (SR-3) y quedan reflejados en las Tablas 32, 33, 34 y 35.

Tabla 32. Número de articulaciones en las que mejoró el dolor en función de la mejoría del hemartros.						
	Hemartros					
	1ª inyección		2ª inyección		3ª inyección	
<b>Dolor</b>	Mejoría	No mejoría	Mejoría	No mejoría	Mejoría	No mejoría
Mejoría	45 ( <b>97,8%</b> )	1 (2,1%)	13 ( <b>92,9%</b> )	1 (7,1%)	6 ( <b>75%</b> )	2 (25%)
No mejoría	31 (91,2%)	3 (8,8%)	11 (73,3%)	4 (26,7%)	2 (40%)	3 (60%)

Primera inyección,  $p = 0,307$ ; segunda inyección,  $p = 0,330$ ; tercera inyección,  $p = 0,293$ .

Tabla 33. Número de articulaciones que mejoraron el balance articular (BA) en función de la mejoría del hemartros.

	Hemartros					
	1ª inyección		2ª inyección		3ª inyección	
<b>BA</b>	Mejoría	No mejoría	Mejoría	No mejoría	Mejoría	No mejoría
Mejoría	42 ( <b>100%</b> )	0 (0%)	14 ( <b>82,4%</b> )	3 (17,3%)	5 ( <b>83,3%</b> )	1 (16,7%)
No mejoría	35 (89,7%)	4 (10,3%)	11 (84,6%)	2 (15,4%)	3 (42,9%)	4 (57,1%)

Primera inyección p = 0,049; segunda inyección, p = 1; tercera inyección, p = 0,266.

Tabla 34. Número de articulaciones que mejoraron el balance muscular (BM) en función de la mejoría del hemartros.

	Hemartros					
	1ª inyección		2ª inyección		3ª inyección	
<b>BM</b>	Mejoría	No mejoría	Mejoría	No mejoría	Mejoría	No mejoría
Mejoría	36 ( <b>100%</b> )	0 (0%)	9 ( <b>75%</b> )	3 (25%)	3 ( <b>60%</b> )	2 (40%)
No mejoría	33 (89,2%)	4 (10,8%)	15 (88,2%)	2 (11,8%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)

Primera inyección, p = 0,115; segunda inyección p = 0,622; tercera inyección, p = 1



Tabla 35. Número de articulaciones que mejoraron el tamaño sinovial (en mm) en función de la mejoría del hemartros.						
	Hemartros					
	1ª inyección		2ª inyección		3ª inyección	
<b>Tamaño sinovial</b>	Mejoría	No mejoría	Mejoría	No mejoría	Mejoría	No mejoría
Mejoría	47 ( <b>97,9%</b> )	1 (2,1%)	16 ( <b>88,9%</b> )	2 (11,1%)	6 ( <b>85,7%</b> )	1 (14,3%)
No mejoría	19 (86,4%)	3 (13,6%)	8 (88,9%)	1 (11,1%)	2 (40%)	3 (60%)

Primera inyección,  $p = 0,089$ ; segunda inyección,  $p = 1$ ; tercera inyección,  $p = 0.222$ .

Observamos que aunque en muchos casos la asociación no fue significativa, analizando los datos constatamos que, prácticamente en el 75-100% de los casos cuando mejoró una de las variables (dolor, BA, BM o tamaño sinovial), también había mejorado el número de hemartros. Sin embargo fueron pocos los casos en los que mejoró una variable si no habían mejorado los hemartros (0-25%). Estos hallazgos parecen indicar que la mejoría de las demás variables podría venir condicionada por la mejoría del hemartros, que por otro lado, desde el punto de vista fisiopatológico, parece lógico.

#### 4.6. VALORACIÓN DE LA MEJORÍA DE LAS VARIABLES ARTICULARES RESPECTO A LA INYECCIÓN PREVIA

En este apartado hemos querido comparar la mejoría de cada una de las variables articulares en las segundas y terceras inyecciones de radioisótopo, respecto a la inyección previa.

Esto nos permitirá conocer si el hecho de que la articulación haya mejorado o no una determinada variable condicionará la misma respuesta en inyecciones sucesivas. Las variables son aquellas cinco específicas de las articulaciones (hemartros, dolor, BA, BM y tamaño sinovial), quedando reflejadas en la Tabla 36.

Tabla 36. Relación entre la mejoría de las variables en las inyecciones sucesivas respecto a la inyección previa.		
	Análisis de la efectividad de la 2ª inyección respecto a la 1ª (valor de p)	Análisis de la efectividad de la 3ª inyección respecto a la 2ª (valor de p)
HEMARTROS	0,453	1
DOLOR	0,804	0,625
BA	1	1
BM	1	1
TAMAÑO SINOVIAL	0,581	1

BA: Balance articular; BM: Balance muscular

Los valores de p en la tabla 36 muestran que no existe relación estadística para afirmar que la repuesta (mejoría o no) de un variable tras la inyección articular condiciona la misma respuesta en inyecciones sucesivas. Por ejemplo, si una articulación ha mejorado su dolor en la primera inyección puede no mejorarlo en la segunda y viceversa; esto es así para las cinco variables.

#### **4.7. ANALISIS EXPLORATORIO DE LAS VARIABLES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA EFECTIVIDAD DE LA PRIMERA INYECCIÓN DE SINOVIORTESIS RADIACTIVA**

A continuación vamos a realizar un análisis estadístico que nos permita determinar qué variables pueden influir en la efectividad de la sinoviortesis radiactiva. Para ello se han tomado cada una de las cinco variables (hemartros, dolor, BA, BM y tamaño sinovial) extraídas de las diez que mostraron la efectividad de la sinoviortesis radiactiva de forma significativa y se han comparado con las variables de los pacientes, de las articulaciones y de la técnica de inyección del isótopo. Dichas variables son las expuestas en el apartado 3.3.3.2. de Material y Método. Este análisis se va a hacer de forma independiente para la 1ª, 2ª y 3ª inyecciones de sinoviortesis radiactiva. Empezaremos por la primera inyección y en apartados sucesivos veremos los resultados de las segundas y terceras inyecciones.

##### **4.7.1. REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE HEMARTROS**

Se comparó la efectividad de la sinoviortesis radiactiva en cuanto a la reducción del número de hemartros (mejoría o no) con las variables de los pacientes, de las articulaciones y la inyección para determinar si alguna de dichas variables puede relacionarse con dicha efectividad. Esto se refleja en la Tabla 37.

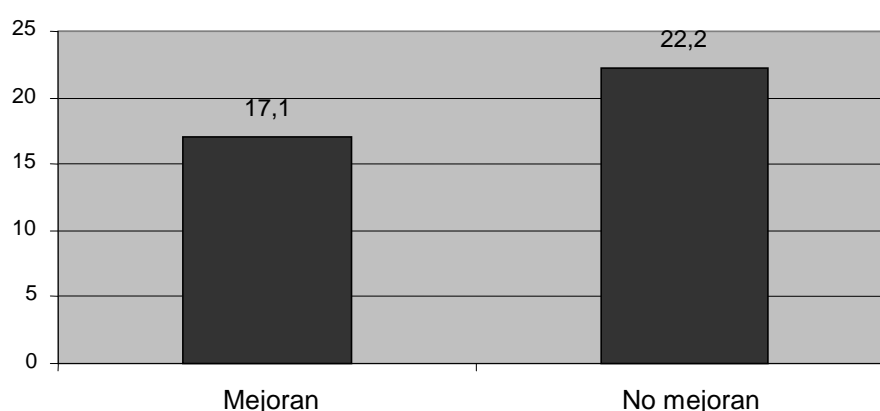
Tabla 37. Relación entre la mejoría del número de hemartros tras la SR-1 y las variables que pueden condicionar dicha respuesta.

	HEMARTROS		
Variables exploradas	Mejoría n = 78	No mejoría n = 5	Valor de p
Edad (media+/-DT) años	17,1 (6,1)	22,2 (10)	<b>0,092</b>
Nº articulaciones afectadas (media+/-DT)	3,6 (0,6)	4 (0)	0,302
Tipo de hemofilia			
A	72 (92,3%)	5 (100%)	1
B	6 (7,7%)	0 (0%)	
Grado de hemofilia			
Leve	1 (1,3%)	0 (0%)	1
Moderada	9 (11,5%)	0 (0%)	
Grave	68 (87,2%)	5 (100%)	
Tratamiento hematológico			
Demanda	51 (65,4%)	2 (40%)	0,346
Profilaxis 2ª	27 (34,6%)	3 (60%)	
Presencia inhibidor			
No	57 (73,1%)	4 (100%)	0,568
Si	21 (26,9%)	<u>0 (0%)</u>	
Práctica deportiva			
No	28 (35,9%)	3 (60%)	0,440
Suave/moderada	48 ( <u>61,5%</u> )	2 (40%)	
Agresiva	2 (2,6%)	0 (0%)	
Tipo articulación			
Codo	25 (32,1%)	2 (40%)	0,705
Rodilla	39 (50%)	3 (60%)	
Tobillo	14 (17,9%)	0 (0%)	
Hemicuerpo			
Derecho	44 (56,4%)	5 (100%)	<b>0,075</b>
Izquierdo	34 (43,6%)	0 (0%)	
Presencia de artropatía			
No	16 (20,5%)	<u>0 (0%)</u>	0,578
Si	62 (79,5%)	5 (100%)	
Isótopo utilizado			
Itrio-90	54 (69,2%)	4 (80%)	1
Renio-186	24 (30,8%)	1 (20%)	
Complicaciones tras SR-1			
No	67 (93,1%)	4 (80%)	0,341
Si	5 (6,9%)	1 (20%)	

DT = desviación típica; n = número; SR-1= primera inyección de sinoviortesis radiactiva

En cuanto a la edad media, el valor de  $p$  está próximo a la significación estadística ( $p=0,092$ ), de modo que parece indicar que reducen más el número de hemartros tras la 1ª inyección de sinoviortesis radiactiva en los pacientes de menor edad, frente a los de mayor edad (Figura 29).

**Figura 29. Media de edad según mejoría de los hemartros tras la primera inyección de sinoviortesis radiactiva.**

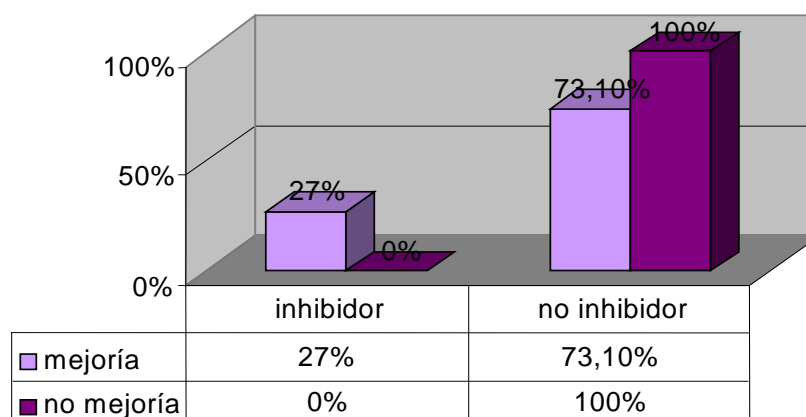


También parece existir una relación entre el lado del hemicuerpo en el que se ha realizado la sinoviortesis radiactiva y la mejoría del número de hemartros. Parece que las articulaciones izquierdas mejoran más que las derechas. También observamos que todas las articulaciones del hemicuerpo izquierdo mejoraron con respecto al número de hemartros.

Además hemos constatado otros hallazgos, que aunque no son estadísticamente significativos, nos parecen clínicamente relevantes; estos son los siguientes:

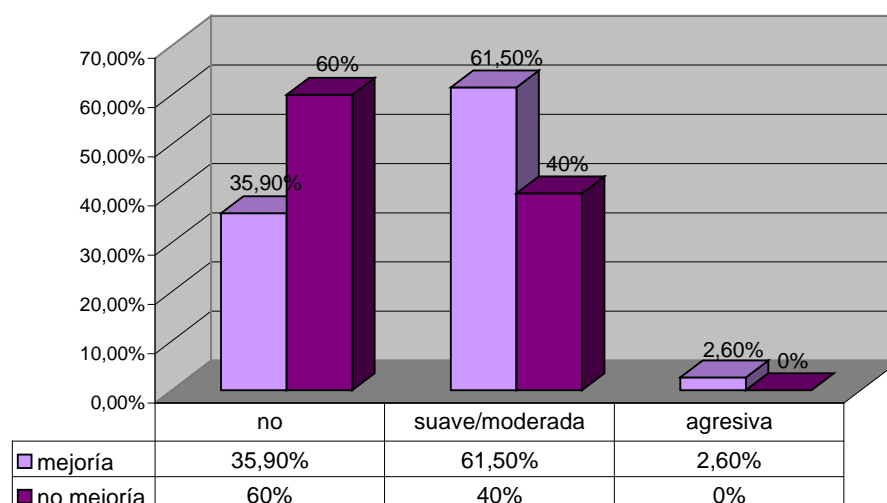
- Todas las articulaciones de pacientes con inhibidor circulante mejoraron con respecto a su número de hemartros (Figura 30).

**Figura 30. Porcentaje de articulaciones que mejoraron los hemartros tras la primera inyección de sinoviortesis radiactiva en función de la presencia de inhibidor.**



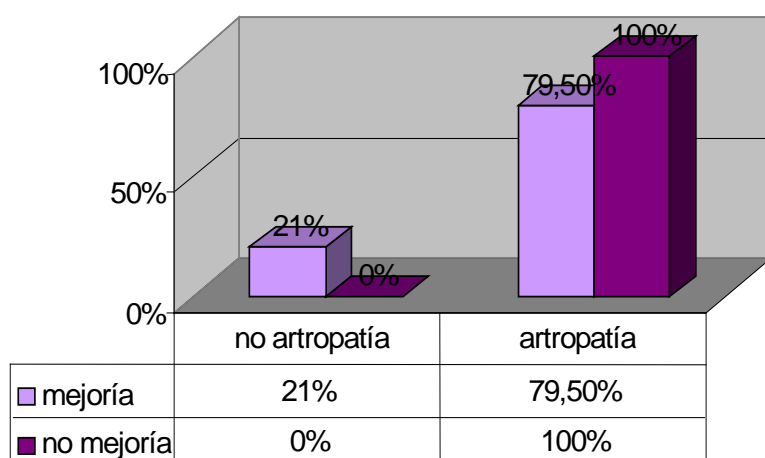
- Las articulaciones de los pacientes que realizaban una actividad deportiva suave/moderada, mejoraron porcentualmente más el número de hemartros (61,5%) que aquellos que no realizaban actividad física de forma regular (35,9%) (Figura 31). El hecho de que el análisis estadístico no sea significativo posiblemente esté relacionado con la pequeña muestra de pacientes de uno de los grupos (el de deporte agresivo).

**Figura 31. Porcentaje de articulaciones que mejoraron los hemartros tras la primera inyección de sinoviortesis radiactiva en función de la actividad deportiva.**



- Todas las articulaciones sin artropatía mejoraron con respecto al número de hemartros (Figura 32).

**Figura 32. Porcentaje de articulaciones que mejoraron los hemartros tras la primera inyección de sinoviortesis radiactiva en función de la presencia de artropatía.**



#### 4.7.2. MEJORÍA DEL DOLOR

Se comparó la efectividad de la sinoviortesis radiactiva en cuanto al dolor (mejoría o no) con las variables de los pacientes, de las articulaciones y la inyección, para determinar si alguna de dichas variables pudiera relacionarse con dicha efectividad. Este aspecto se refleja en la Tabla 38.

Tabla 38. Relación entre la mejoría del dolor tras la SR-1 y las variables que pueden condicionar dicha respuesta.

	<b>DOLOR (EVA)</b>		
<b>Variables exploradas</b>	<b>Mejoría n = 55</b>	<b>No mejoría n = 38</b>	<b>Valor de p</b>
Edad (media+/-DT) años	18,8 (8,5)	18,3 (8,6)	0,734
Nº articulaciones afectadas (media+/-DT)	3,8 (0,5)	3,6 (0,7)	0,288
Tipo de hemofilia			
A	53 (96,3%)	34 (89,5%)	0,242
B	2 (3,6%)	4 (10,5%)	
Grado de hemofilia			
Leve	0 (0%)	1 (2,6%)	0,614
Moderada	7 (12,7%)	5 (13,2%)	
Grave	48 (87,3%)	32 (84,2%)	
Tratamiento hematológico			
Demanda	34 (61,8%)	25 (65,8%)	0,827
Profilaxis 2ª	21 (38,2%)	13 (34,2%)	
Presencia inhibidor			
No	42 (76,4%)	28 (75,7%)	1
Si	13 (23,6)	9 (24,3%)	
Práctica deportiva			
No	19 (34,5%)	19 (50%)	0,329
Suave/moderada	35 (63,6%)	18 (47,4%)	
Agresiva	1 (1,8%)	1 (2,6%)	
Tipo articulación			
Codo	22 (40%)	10 (26,3%)	<b>0,019</b>
Rodilla	19 (34,5%)	24 (63,2%)	
Tobillo	14 (25,5%)	4 (10,5%)	
Hemicuerpo			
Derecho	23 (41,8%)	27 (71,1%)	<b>0,006</b>
Izquierdo	32 (58,2%)	11 (28,9%)	
Presencia de artropatía			
No	10 (18,2%)	8 (21,1%)	0,793
Si	45 (81,8%)	30 (78,9%)	
Isótopo utilizado			
Itrio-90	35 (63,6%)	28 (73,7%)	0,270
Renio-186	20 (36,4%)	10 (23,6%)	
Complicaciones tras SR-1			
No	46 (93,9%)	34 (91,9%)	1
Si	3 (6,1%)	3 (8,1%)	

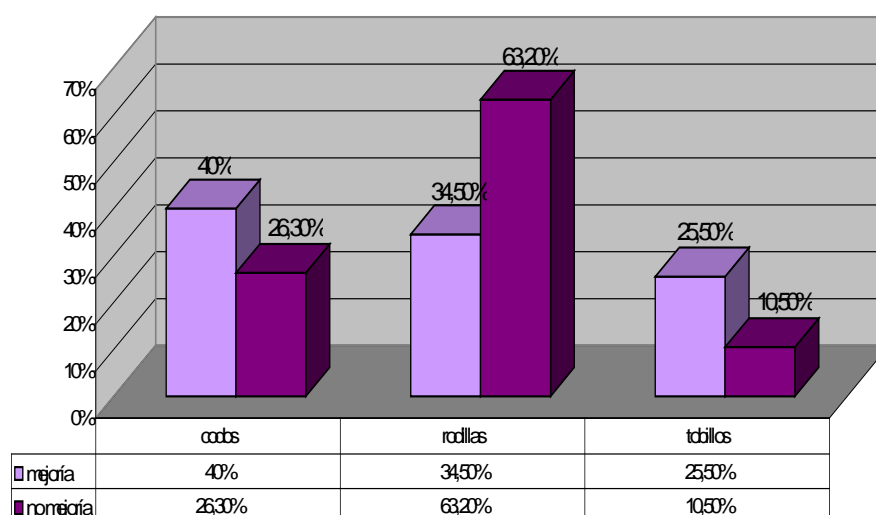
DT=desviación típica; SR-1=primera inyección de sinoviortesis radiactiva; EVA=escala analógica visual



Según los hallazgos estadísticos, las variables que se relacionaron con la mejoría del dolor fueron el tipo de articulación y el hemicuerpo de dicha articulación.

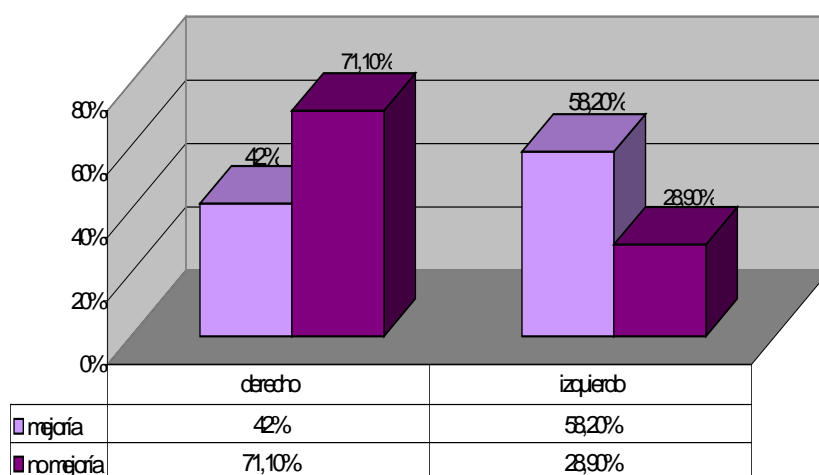
En cuanto al tipo articular, parece que las rodillas mejoran menos con respecto al dolor que los codos y los tobillos tras la 1ª inyección de sinoviortesis radiactiva, con una significación estadística de 0,019. Nótese que de las articulaciones que no mejoraron el 63,5% correspondían a rodillas frente al 26,3% de codos y 10,5% de tobillos (Figura 33). Dicho de otra manera, del total de las rodillas estudiadas, sólo el 44,2% mejoró, frente al 68,8% de los codos y el 77,8% de los tobillos. Por otro lado, recordemos que el porcentaje de mejoría global (de todas las rodillas) tras la inyección fue del 80%, como se describió en el apartado 3.

**Figura 33. Porcentaje de articulaciones que mejoraron el dolor tras la primera inyección de sinoviortesis radiactiva en función del tipo de articulación.**



En cuanto al hemicuerpo articular, parece que las articulaciones izquierdas redujeron más el dolor tras la 1ª inyección de radioisótopo que las articulaciones derechas, con un valor de  $p$  de 0,006. Observamos que de las articulaciones que mejoraron el 41,8% eran derechas y el 58,2% eran izquierdas. Sin embargo, de las articulaciones que no mejoraron el 70,3% fueron derechas frente al 29,7% que fueron izquierdas. Dicho de otra manera, de las articulaciones derechas, el 46% mejoró, frente al 74,4% de las izquierdas (Figura 34).

**Figura 34. Porcentaje de articulaciones que mejoraron el dolor tras la primera inyección de sinoviortesis radiactiva en función del hemicuerpo.**



#### 4.7.3. AUMENTO DEL PORCENTAJE DEL BALANCE ARTICULAR

Se comparó la efectividad de la 1ª inyección de sinoviortesis radiactiva en cuanto a la mejoría del porcentaje del balance articular con las variables de los pacientes, de las articulaciones y de la inyección, para determinar si alguna de dichas variables se relacionaban con dicha efectividad. Este aspecto se refleja en la Tabla 39.

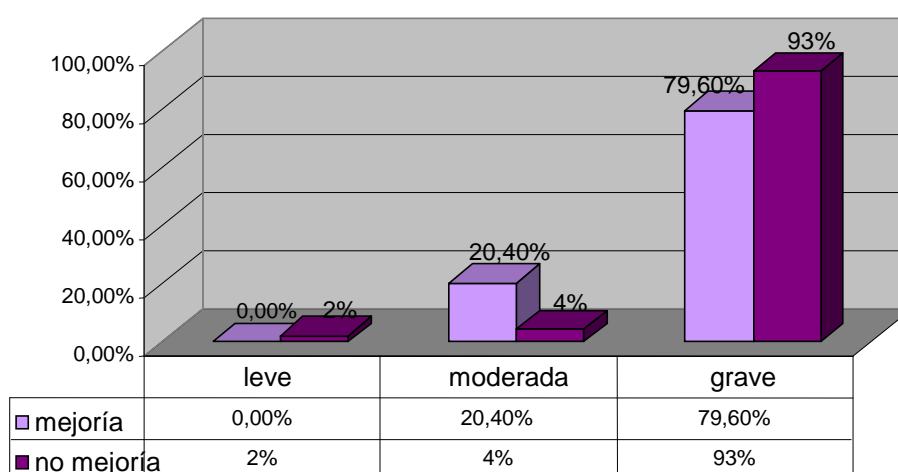
Tabla 39. Relación entre la mejoría del balance articular tras la SR-1 y las variables que pueden condicionar dicha respuesta.

	BALANCE ARTICULAR		
Variables exploradas	Mejoría n = 49	No mejoría n = 45	Valor de p
Edad (media+/-DT) años	17,85 (7,8)	19,48 (9,2)	0,356
Nº articulaciones afectadas (media+/-DT)	3,87 (0,4)	3,58 (0,7)	0,926
Tipo de hemofilia			
A	45 (91,8%)	43 (95,5 %)	0,657
B	4 (8,2%)	2 (4,4%)	
Grado de hemofilia			
Leve	0 (0%)	1 (2,2%)	<b>0,029</b>
Moderada	10 (20,4%)	2 (4,4%)	
Grave	39 (79,6%)	42 (93,3%)	
Tratamiento hematológico			
Demanda	31 (63,3%)	29 (64,4%)	1,000
Profilaxis 2ª	18 (36,7%)	16 (35,6%)	
Presencia inhibidor			
No	35 (71,4%)	36 (81,8%)	0,329
Si	14 (28,6%)	8 (18,2%)	
Práctica deportiva			
No	20 (40,8%)	18 (40,0%)	0,512
Suave/moderada	29 (59,2%)	25 (55,6%)	
Agresiva	0 (0%)	2 (4,4%)	
Tipo articulación			
Codo	19 (38,8%)	13 (28,9%)	<b>0,021</b>
Rodilla	26 (53,1%)	18 (40,0%)	
Tobillo	4 (8,2%)	14 (31,1%)	
Hemicuerpo			
Derecho	28 (57,1%)	23 (51,1%)	0,679
Izquierdo	21 (42,9%)	22 (48,9%)	
Presencia de artropatía			
No	9 (18,4%)	9 (20,0%)	1,000
Si	40 (81,6%)	36 (80,0%)	
Isótopo utilizado			
Itrio-90	36 (73,5%)	28 (62,2%)	0,274
Renio-186	13 (26,5%)	17 (37,8%)	
Complicaciones tras SR-1			
No	44 (97,8%)	37 (88,1%)	0,102
Si	1 (2,2%)	5 (11,9%)	

DT=desviación típica; n=número; SR-1=primera inyección de sinoviortesis radiactiva

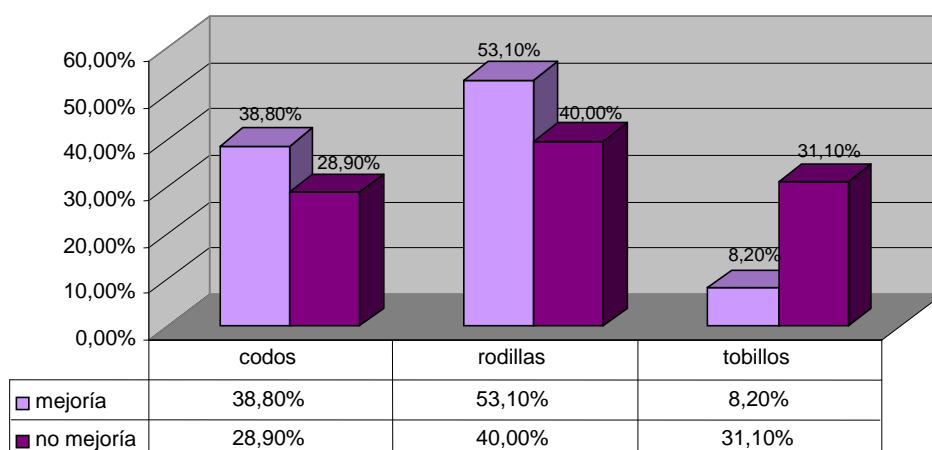
Según el grado de hemofilia, observamos que entre las articulaciones que mejoraron su BA, había un mayor porcentaje de articulaciones de pacientes con hemofilia moderada, con respecto a aquellas de pacientes con hemofilia grave. Las articulaciones de enfermos con hemofilia moderada correspondieron al 20,4% de las que mejoraron, frente al 4,4% del total de articulaciones que no mejoraron (Figura 35). Dicho de otra manera, de las articulaciones de pacientes con hemofilia moderada (n=12) el 75% mejoraron y sólo el 25% no mejoraron el BA.

**Figura 35. Porcentaje de articulaciones que mejoraron el balance articular tras la primera inyección de sinoviortesis radiactiva en función del grado de hemofilia.**



Cuando nos fijamos en el tipo de articulación, observamos que los tobillos mejoraron menos el BA que los codos y las rodillas ( $p=0,021$ ). De las articulaciones que mejoraron el BA sólo el 8,2% correspondieron a tobillos, frente al 31,1% de las que no mejoraron. Estos datos coinciden con los porcentajes de mejoría global (de todos los tobillos), que no fueron significativos (Figura 36).

**Figura 36. Porcentaje de articulaciones que mejoraron el balance articular tras la primera inyección de sinoviortesis radiactiva en función del tipo de articulación.**



#### 4.7.4. MEJORÍA DEL BALANCE MUSCULAR

Se comparó la efectividad de la 1ª inyección de sinoviortesis radiactiva en cuanto a la mejoría del balance muscular con las variables de los pacientes, de las articulaciones y de la inyección, para determinar si alguna de dichas variables pudiera relacionarse con dicha efectividad. Este aspecto se refleja en la Tabla 40.

Tabla 40. Relación entre la mejoría del balance muscular tras la SR-1 y las variables que pueden condicionar dicha respuesta.

	BALANCE MUSCULAR		
Variables exploradas	Mejoría n = 42	No mejoría n = 42	Valor de p
Edad (media+/-DT) años	19,4 (9,6)	18 (7,2)	0,463
Nº articulaciones afectadas (media+/-DT)	3,8 (0,5)	3,6 (0,7)	0,325
Tipo de hemofilia			
A	39 (92,9%)	40 (95,2%)	0,754
B	3 (7,1%)	2 (4,8%)	
Grado de hemofilia			
Leve	1 (2,4%)	0 (0%)	0,350
Moderada	7 (16,7%)	4 (9,5%)	
Grave	34 (81%)	38 (90,5%)	
Tratamiento hematológico			
Demanda	33 (78,6%)	24 (56,1%)	<b>0,061</b>
Profilaxis 2ª	9 (21,4%)	18 (42,9)	
Presencia inhibidor			
No	32 (76,2%)	35 (85,4%)	0,405
Si	10 (23,8%)	6 (14,6%)	
Práctica deportiva			
No	15 (35,7%)	20 (47,6%)	0,225
Suave/moderada	25 (59,5%)	22 (52,4%)	
Agresiva	2 (4,8%)	0 (0%)	
Tipo articulación			
Codo	16 (38,1%)	12 (28,6%)	0,672
Rodilla	19 (45,2%)	23 (45,8%)	
Tobillo	7 (16,7%)	7 (16,7%)	
Hemicuerpo			
Derecho	21 (50%)	25 (59,5%)	0,511
Izquierdo	21 (50%)	17 (40,5%)	
Presencia de artropatía			
No	11 (26,2%)	7 (16,7%)	0,426
Si	31 (73,8%)	35 (83,3%)	
Isótopo utilizado			
Itrio-90	26 (61,9%)	32 (76,2%)	0,238
Renio-186	16 (38,1%)	10 (23,8%)	
Complicaciones tras SR-1			
No	35 (94,6%)	39 (92,9%)	1
Si	2 (5,45)	3 (7,1%)	

DT=desviación típica; n=número; SR-1=primera inyección de sinoviortesis radiactiva

Se constató que ninguna de las variables estableció una relación claramente significativa con la mejoría del balance muscular tras la sinoviortesis radiactiva. Únicamente existió un valor que se aproxima a la significación ( $p=0,061$ ), en la variable tipo de tratamiento hematológico. Parece que de las articulaciones que mejoraron el balance muscular, un alto porcentaje correspondía a articulaciones de pacientes tratados a demanda, frente a los tratados con profilaxis secundaria. Esto podría justificarse por la peor condición física y muscular con hipotrofia asociada al daño articular, de los pacientes sin cobertura hemostática adecuada.

##### **4.7.5. DISMINUCIÓN DEL TAMAÑO SINOVIAL**

Se ha comparado la efectividad de la sinoviortesis radiactiva en cuanto a la mejoría del grosor sinovial con las variables de los pacientes, de las articulaciones y de la inyección, para determinar si alguna de dichas variables se relacionaba con dicha efectividad. Esto se refleja en la Tabla 41.

Tabla 41. Relación entre la mejoría del tamaño sinovial (medido en mm) tras la SR-1 y las variables que pueden condicionar dicha respuesta.

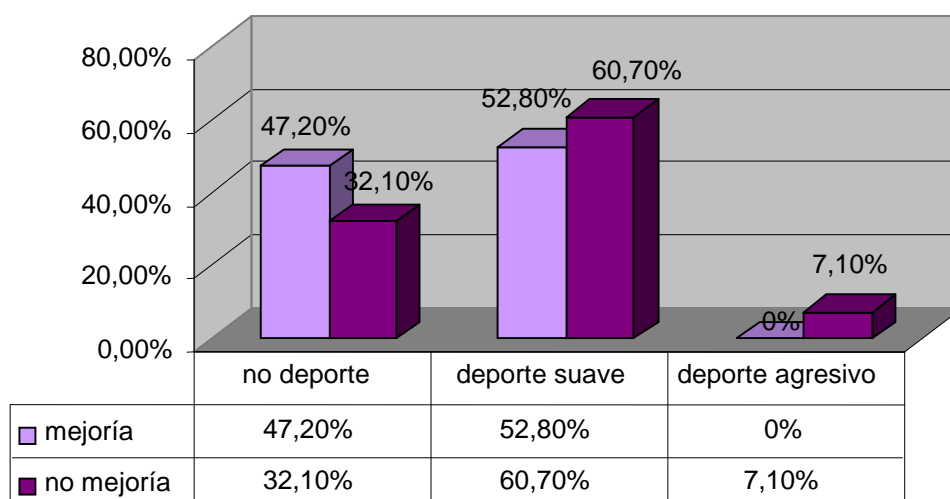
	TAMAÑO SINOVIAL		
Variables exploradas	Mejoría n = 53	No mejoría n = 28	Valor de p
Edad (media+/-DT) años	17,7 (7,8)	18,8 (7,7)	0,355
Nº articulaciones afectadas (media+/-DT)	3,6 (0,7)	3,7 (0,5)	0,652
Tipo de hemofilia			
A	48 (90,6%)	27 (96,4%)	0,699
B	5 (9,4%)	1 (3,6%)	
Grado de hemofilia			
Leve	1 (1,9%)	0 (0%)	1
Moderada	6 (11,3%)	3 (10,7%)	
Grave	46 (86,8%)	2 (89,3%)	
Tratamiento hematológico			
Demanda	32 (60,4%)	18 (64,3%)	0,813
Profilaxis 2ª	21 (39,6%)	10 (35,7%)	
Presencia inhibidor			
No	38 (73,1%)	25 (89,3%)	0,151
Sí	14 (26,9%)	3 (10,7%)	
Práctica deportiva			
No	25 (47,2%)	9 (32,1%)	<b>0,068</b>
Suave/moderada	28 (52,8%)	17 (60,7%)	
Agresiva	0 (0%)	2 (7,1%)	
Tipo articulación			
Codo	19 (35,8%)	7 (25%)	0,223
Rodilla	27 (50,9%)	13 (46,4%)	
Tobillo	7 (13,2%)	8 (28,6%)	
Hemicuerpo			
Derecho	27 (50,9%)	17 (60,7%)	0,484
Izquierdo	26 (49,1%)	11 (39,3%)	
Presencia de artropatía			
No	12 (2,6%)	4 (14,3%)	0,402
Sí	41 (77,4%)	24 (85,7%)	
Isótopo utilizado			
Itrio-90	39 (73,6%)	20 (71,4%)	1
Renio-186	14 (26,4%)	8 (28,6%)	
Complicaciones tras SR-1			
No	48 (98%)	22 (84,6%)	<b>0,046</b>
Sí	1 (2%)	4 (15,4%)	

DT = desviación típica; n = número; SR-1= primera inyección de sinoviortesis radiactiva



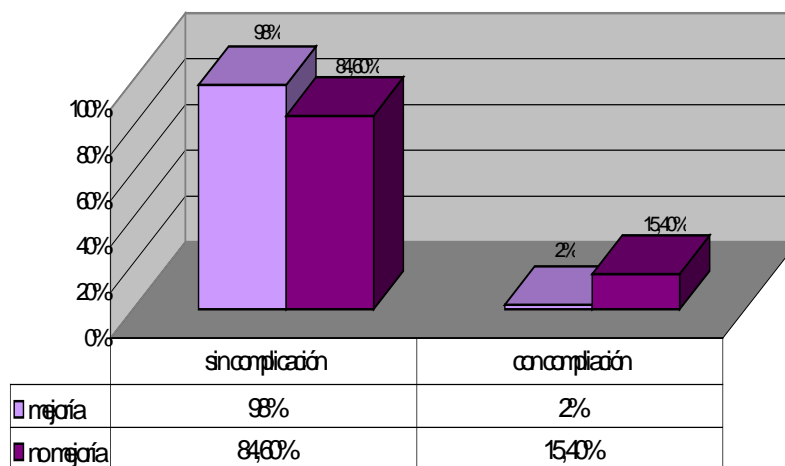
Respecto a la práctica deportiva, las articulaciones de enfermos que no hacían deporte parecieron mejorar más el tamaño sinovial que las articulaciones de pacientes que sí realizaban alguna actividad física regular. Este hallazgo no parece tener relevancia clínica significativa. Ninguna de las articulaciones de enfermos que realizaban un deporte agresivo mejoró su grosor sinovial, en relación a los que no hacían deporte o lo hacían de forma suave (0,068) (Figura 37).

**Figura 37. Porcentaje de articulaciones que mejoraron el tamaño sinovial tras la primera inyección de sinoviortesis radiactiva en función de la actividad física.**



Existió una relación estadísticamente significativa entre la ausencia de complicaciones y la reducción del tamaño sinovial medida con pruebas de imagen. De las articulaciones que no redujeron su tamaño sinovial, un alto porcentaje había presentado alguna complicación en relación con la inyección, como se refleja en la Figura 38.

**Figura 38. Porcentaje de articulaciones que mejoraron el tamaño sinovial tras la primera inyección de sinoviortesis radiactiva en función de las complicaciones.**



Si nos fijamos únicamente en las sinoviortesis realizadas en codos y tobillos, en las que se usaron ambos isótopos radiactivos (excluyendo las rodillas, en las que sólo se usó  $^{90}\text{Y}$ , observamos que las diferencias en la mejoría del tamaño sinovial, entre las articulaciones tratadas con  $^{186}\text{Re}$  y las articulaciones tratadas con  $^{90}\text{Y}$ , tampoco fueron significativas ( $p=0,681$ ).

#### 4.7.6. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

A las variables que mostraron una significación estadística en cada uno de los análisis de efectividad realizados, se les aplicó un modelo univariante de regresión logística para conocer la magnitud y precisión de dicha significación, determinando la *odds ratio* con los intervalos de confianza al 95% para posteriormente introducir las conjuntamente en un modelo de regresión logística multivariante para su ajuste. Con esto se pretendió conocer si las variables que mostraron significación estadística eran independientes unas de otras.

Respecto a la variable dolor, tras la primera inyección de isótopo, se constató una mejoría significativa del dolor en el hemicuerpo izquierdo con respecto al derecho, y del codo y tobillo con respecto a la rodilla. Esto significa que el hemicuerpo derecho y la rodilla tienen más posibilidades de no mejorar el dolor tras la inyección. Cuando aplicamos el modelo de regresión logística, para saber qué fuerza tiene cada una de estas variables, obtuvimos los datos que se reflejan en la Tabla 42.

Tabla 42. Análisis de regresión logística de las variables que mostraron una significación estadística del dolor tras la primera inyección de sinoviortesis radiactiva.

	Regresión logística univariante			Regresión logística multivariante		
<b>Variables independientes</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Hemicuerpo derecho	3,4	1,4 – 8,2	0,006	3,4	1,3 – 8,5	0,009
Rodilla	3,2	1,3 – 7,6	0,007	3,2	1,3 – 7,9	0,010

OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza 95%. p: Significación estadística

De ello se deduce que la afectación del hemicuerpo derecho y la afectación de la rodilla presentan, de forma independiente, 3,4 y 3,2 veces más riesgo de no mejorar el dolor, frente al hemicuerpo izquierdo y otras articulaciones, respectivamente.

Respecto a la variable balance articular, tras la primera inyección de isótopo, la hemofilia grave y el tobillo mostraron una menor mejoría significativa. Cuando aplicamos el modelo de regresión logística obtuvimos los datos que se reflejan en la Tabla 43.

Tabla 43. Análisis de regresión logística de las variables que mostraron una significación estadística del balance articular tras la primera inyección de sinoviortesis radiactiva.

Variables independientes	Regresión logística univariante			Regresión logística multivariante		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Hemofilia grave	3,5	0,9 – 14	0,06	2,1	1,03 – 4,5	0,042
Tobillo	5	1,5 – 16,8	0,008	6	1,6 – 21,9	0,006

OR: Odds ratio. IC95%: Intervalo de confianza 95%. p: Significación estadística

La tabla anterior refleja que la presencia de hemofilia grave, sobre los otros grados de hemofilia, presenta 2,1 veces más riesgo de no mejorar el balance articular y que la articulación del tobillo tiene 6 veces más riesgo de no mejoría que el resto de las articulaciones.

En el resto de las variables (hemartros, BM y grosor sinovial) no se ha podido aplicar el modelo de regresión logística, puesto que no hubo más de una variable con mejoría significativa.

#### 4.8. ANÁLISIS EXPLORATORIO DE LAS VARIABLES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA EFECTIVIDAD DE LA SEGUNDA INYECCIÓN DE SINOVIORTESIS RADIATIVA

A continuación se describen las cinco variables que determinan la efectividad del tratamiento, así como los datos de la mejoría de dichas variables tras la segunda inyección de sinoviortesis radiactiva. Se trata del mismo análisis del apartado 4.7. pero para la 2ª inyección de radioisótopo.

Para ello se ha comparado cada una de las variables determinadas que evalúan la eficacia de la sinoviortesis radiactiva con las variables de los pacientes, de las articulaciones y de la técnica de inyección. Aunque los datos estadísticos se detallan en las tablas que se mostrarán a continuación, ya adelantamos que no se observó relación estadística significativa entre ninguna de las variables.

##### **4.8.1. REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE HEMARTROS**

Se comparó la mejoría del número de hemartros con las variables del paciente, articulaciones e inyección, que pudieran influir en la efectividad de la 2ª inyección de sinoviortesis radiactiva (Tabla 44).

Tabla 44. Relación entre la mejoría del número de hemartros tras la SR-2 y las variables que pueden condicionar dicha respuesta.

	HEMARTROS		
Variables exploradas	Mejoría n = 25	No mejoría n = 5	Valor de p
Edad (media+/-DT) años	18,5 (5,2)	18,6 (5,6)	0,976
Nº articulaciones afectadas (media+/-DT)	3,7 (0,6)	3,8 (0,4)	0,853
Tipo de hemofilia			
A	21 (84%)	4 (80%)	0,175
B	4 (16%)	1 (20%)	
Grado de hemofilia			
Leve	0 (0%)	0 (0%)	0,119
Moderada	2 (8%)	2 (40%)	
Grave	23 (92%)	3 (60%)	
Tratamiento hematológico			
Demanda	18 (72%)	4 (80%)	1
Profilaxis 2ª	7 (28%)	1 (20%)	
Presencia inhibidor			
No	18 (75%)	4 (80%)	1
Sí	6 (25%)	1 (20%)	
Práctica deportiva			
No	8 (32%)	2 (40%)	1
Suave/moderada	17 (68%)	3 (60%)	
Agresiva	0 (0%)	0 (0%)	
Tipo articulación			
Codo	5 (20%)	1 (20%)	0,345
Rodilla	19 (76%)	3 (60%)	
Tobillo	1 (4%)	1 (20%)	
Hemicuerpo			
Derecho	13 (52%)	3 (60%)	1
Izquierdo	12 (48%)	2 (40%)	
Presencia de artropatía			
No	2 (8%)	0 (0%)	1
Sí	23 (92%)	5 (100%)	
Isótopo utilizado			
Itrio-90	19 (76%)	3 (60%)	0,589
Renio-186	6 (24%)	2 (40%)	
Complicaciones tras SR-2			
No	25 (100%)	4 (100%)	Análisis no valido
Sí	0 (0%)	0 (0%)	

DT = desviación típica; N = número; SR-2 = segunda inyección de sinoviortesis radiactiva

Según los hallazgos estadísticos, no hubo variables que se relacionaran con la mejoría de los hemartros.

##### **4.8.2. MEJORÍA DEL DOLOR**

Se comparó la mejoría del dolor con las variables del paciente, articulaciones y la técnica de inyección, que pudieran influir en la efectividad de la 2ª inyección de sinoviortesis radiactiva (Tabla 45).

Tabla 45. Relación entre la mejoría del dolor tras la SR-2 y las variables que pueden condicionar dicha respuesta.

	<b>DOLOR (EVA)</b>		
<b>Variables exploradas</b>	<b>Mejoría n = 16</b>	<b>No mejoría n = 15</b>	<b>Valor de p</b>
Edad (media+/-DT) años	18,8 (6,4)	19,1 (4,6)	0,900
Nº articulaciones afectadas (media+/-DT)	3,7 (0,7)	3,7 (0,5)	0,887
Tipo de hemofilia			
A	12 (75%)	14 (93,6%)	0,101
B	4 (25%)	1 (6,9%)	
Grado de hemofilia			
Leve	0 (0%)	0 (0%)	1
Moderada	2 (12,5%)	2 (13,3%)	
Grave	14 (87,5%)	13 (86,7%)	
Tratamiento hematológico			
Demanda	13 (81,3%)	10 (66,7%)	0,433
Profilaxis 2ª	3 (18,8%)	5 (33,3%)	
Presencia inhibidor			
No	10 (62,5%)	12 (85,7%)	0,226
Sí	6 (37,5)	2 (14,3%)	
Práctica deportiva			
No	7 (43,8%)	4 (26,7%)	0,458
Suave/moderada	9 (56,3%)	11 (73,3%)	
Agresiva	0 (0%)	0 (0%)	
Tipo articulación			
Codo	4 (25%)	4 (26,7%)	1
Rodilla	11 (68,8%)	10 (66,7%)	
Tobillo	1 (6,3%)	1 (6,7%)	
Hemicuerpo			
Derecho	9 (56,3%)	9 (60%)	1
Izquierdo	7 (43,8%)	6 (40%)	
Presencia de artropatía			
No	0 (0%)	2 (13,3%)	0,226
Sí	16 (100%)	13 (86,7%)	
Isótopo utilizado			
Itrio-90	11 (68,8%)	10 (66,7%)	1
Renio-186	5 (31,3%)	5 (33,3%)	
Complicaciones tras SR-2			
No	16 (100%)	14 (100%)	1
Sí	0 (0%)	0 (0%)	

DT = desviación típica; N = número; SR-2 = segunda inyección de sinoviortesis radiactiva



Según los hallazgos estadísticos, no hubo variables que se relacionaran con la mejoría del dolor.

#### **4.8.3. AUMENTO DEL PORCENTAJE DEL BALANCE ARTICULAR**

Se comparó la mejoría del balance articular con las variables del paciente, articulaciones y la técnica de inyección, que pudieran influir en la efectividad de la 2ª inyección de sinoviortesis radiactiva (Tabla 46).

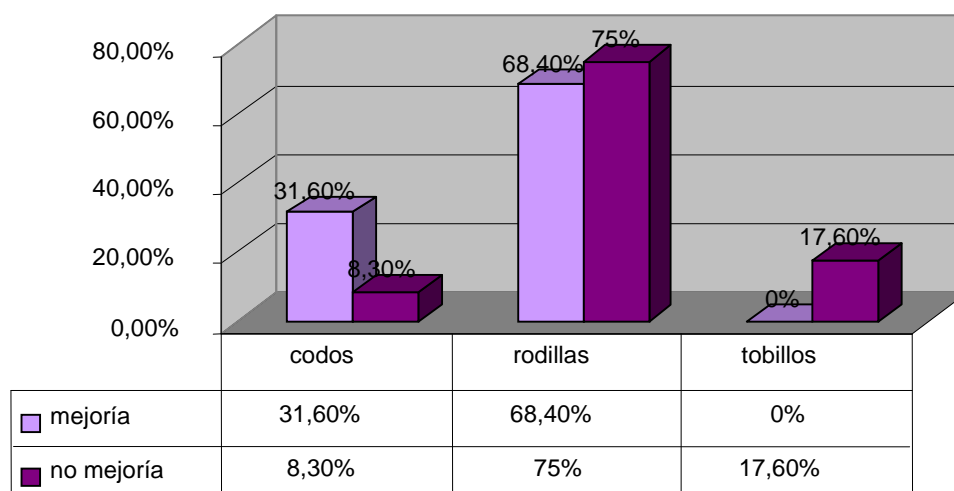
Tabla 46. Relación entre la mejoría del balance articular tras la SR-2 y las variables que pueden condicionar dicha respuesta.

	BALANCE ARTICULAR		
Variables exploradas	Mejoría n = 19	No mejoría n = 12	Valor de p
Edad (media+/-DT) años	18,5 (5,9)	19,5 (5,2)	0,665
Nº articulaciones afectadas (media+/-DT)	3,8 (0,4)	3,5 (0,7)	0,218
Tipo de hemofilia			
A	17 (89,5 %)	10 (83,3%)	0,405
B	2 (10,5%)	2 (16,7%)	
Grado de hemofilia			
Leve	0 (0%)	0 (0%)	1
Moderada	3 (15,6%)	1 (8,3%)	
Grave	16 (84,2%)	11 (91,7%)	
Tratamiento hematológico			
Demanda	12 (63,2%)	11 (91,7%)	0,108
Profilaxis 2ª	7 (36,8%)	1 (8,3%)	
Presencia inhibidor			
No	14 (77,8%)	9 (75%)	1
Sí	4 (22,2%)	3 (25%)	
Práctica deportiva			
No	6 (31,6%)	4 (33,3%)	1
Suave/moderada	13 (68,4%)	8 (66,7)	
Agresiva	0 (0%)	0 (0%)	
Tipo articulación			
Codo	6 (31,6%)	1 (8,3%)	<b>0,095</b>
Rodilla	13 (68,4%)	9 (75%)	
Tobillo	0 (0%)	2 (16,7%)	
Hemicuerpo			
Derecho	10 (52,6%)	7 (58,3%)	1
Izquierdo	9 (47,4%)	5 (41,7%)	
Presencia de artropatía			
No	1 (5,3%)	1 (8,3%)	1
Sí	18 (94,7%)	11 (91,7%)	
Isótopo utilizado			
Itrio-90	13 (68,4%)	9 (75%)	1
Renio-186	6 (31,6%)	3 (25%)	
Complicaciones tras SR-2			
No	18 (100%)	12 (100%)	Análisis no valido
Sí	0 (0%)	0 (0%)	

DT = desviación típica; N = número; SR-2 = segunda inyección de sinoviortesis radiactiva

El único valor de p que se aproximó a la significación estadística fue el hecho de que entre las articulaciones que mejoraron el balance articular hubo un alto porcentaje de codos frente a rodillas y tobillos (Figura 39). Recordamos que tras la primera inyección, también los tobillos mejoraron menos.

**Figura 39. Porcentaje de articulaciones que mejoraron el balance articular tras la segunda inyección de sinoviortesis radiactiva en función del tipo articular.**



#### 4.8.4. AUMENTO DEL BALANCE MUSCULAR

Se comparó la mejoría del balance muscular con las variables del paciente, articulaciones y la técnica de inyección, que pudieran influir en la efectividad de la 2ª inyección de sinoviortesis radiactiva (Tabla 47).

Tabla 47. Relación entre la mejoría del balance muscular tras la SR-2 y las variables que pueden condicionar dicha respuesta.

	BALANCE MUSCULAR		
Variables exploradas	Mejoría n = 13	No mejoría n = 17	Valor de p
Edad (media+/-DT) años	18 (7,2)	19,5 (4,3)	0,501
Nº articulaciones afectadas (media+/-DT)	3,7 (0,6)	3,7 (0,6)	1
Tipo de hemofilia			
A	12 (92,3%)	14 (82,4%)	0,151
B	1 (7,7%)	3 (17,6%)	
Grado de hemofilia			
Leve	0 (0%)	0 (0%)	1
Moderada	1 (7,7%)	2 (11,8%)	
Grave	12 (92,3%)	15 (88,2%)	
Tratamiento hematológico			
Demanda	9 (69,2%)	13 (76,5%)	0,698
Profilaxis 2ª	4 (30,8%)	4 (23,5%)	
Presencia inhibidor			
No	9 (75%)	13 (76,5%)	1
Sí	3 (25%)	4 (23,5%)	
Práctica deportiva			
No	6 (46,2%)	4 (23,5%)	0,255
Suave/moderada	7 (53,8%)	13 (76,5%)	
Agresiva	0 (0%)	0 (0%)	
Tipo articulación			
Codo	2 (15,2%)	5 (29,4%)	0,397
Rodilla	10 (76,8%)	12 (70,6%)	
Tobillo	1 (7,7%)	0 (0%)	
Hemicuerpo			
Derecho	7 (53,8%)	9 (52,9%)	1
Izquierdo	6 (46,2%)	8 (47,1%)	
Presencia de artropatía			
No	0 (0%)	2 (1,8%)	0,492
Sí	13 (100%)	15 (88,2%)	
Isótopo utilizado			
Itrio-90	10 (76,9%)	12 (70,6%)	1
Renio-186	3 (23,1%)	5 (29,4%)	
Complicaciones tras SR-2			
No	12 (100%)	17 (100%)	Análisis no valido
Sí	0 (0%)	0 (0%)	

DT = desviación típica; N = número; SR-2 = segunda inyección de sinoviortesis radiactiva

Según los hallazgos estadísticos, no hubo variables que se relacionaran con la mejoría del balance muscular.

##### **4.8.5. DISMINUCIÓN DEL TAMAÑO SINOVIAL**

Se comparó la reducción del tamaño sinovial (medido en milímetros mediante pruebas de imagen) con las variables del paciente, articulaciones y la técnica de inyección, que pudieran influir en la efectividad de la 2ª inyección de sinoviortesis radiactiva (Tabla 48).

Tabla 48. Relación entre la mejoría del tamaño sinovial (medido en mm) tras la SR-2 y las variables que pueden condicionar dicha respuesta.

	<b>TAMAÑO SINOVIAL</b>		
<b>Variables exploradas</b>	<b>Mejoría n = 18</b>	<b>No mejoría n = 9</b>	<b>Valor de p</b>
Edad (media+/-DT) años	18,6 (5,5)	18,9 (4,9)	0,920
Nº articulaciones afectadas (media+/-DT)	3,6 (0,7)	4 (0)	0,161
Tipo de hemofilia			
A	15 (83,3%)	7 (77,8%)	0,727
B	3 (16,7%)	2 (22,2%)	
Grado de hemofilia			
Leve	0 (0%)	0 (0%)	0,250
Moderada	1 (5,6%)	2 (22,2%)	
Grave	17 (94,4%)	7 (77,8%)	
Tratamiento hematológico			
Demanda	15 (83,3%)	5 (55,6%)	0,175
Profilaxis 2ª	3 (16,7%)	4 (44,4%)	
Presencia inhibidor			
No	15 (83,3%)	4 (50%)	0,149
Sí	3 (16,7%)	4 (50%)	
Práctica deportiva			
No	5 (27,8%)	5 (55,6%)	0,219
Suave/moderada	13 (72,2%)	4 (44,4%)	
Agresiva	0 (0%)	0 (0%)	
Tipo articulación			
Codo	3 (16,7%)	2 (22,2%)	1
Rodilla	14 (77,8%)	6 (66,7%)	
Tobillo	1 (5,6%)	1 (11,1%)	
Hemicuerpo			
Derecho	8 (44,4%)	6 (66,7%)	0,420
Izquierdo	10 (55,6%)	3 (33,3%)	
Presencia de artropatía			
No	1 (5,6%)	1 (11,1%)	1
Sí	17 (94,4%)	8 (88,9%)	
Isótopo utilizado			
Itrio-90	14 (77,8%)	6 (66,7%)	0,653
Renio-186	4 (22,2%)	3 (33,3%)	
Complicaciones tras SR-2			
No	18 (100%)	9 (100%)	Análisis no válido
Sí	0 (0%)	0 (0%)	

DT = desviación típica; N = número; SR-2 = segunda inyección de sinoviortesis radiactiva

Según los hallazgos estadísticos, no hubo variables que se relacionaran con la mejoría del tamaño sinovial.

#### **4.9. ANÁLISIS EXPLORATORIO DE LAS VARIABLES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA EFECTIVIDAD DE LA TERCERA INYECCIÓN DE SINOVIORTESIS RADIATIVA**

A continuación se realizó un análisis estadístico que nos permitió determinar qué variables pueden influir en la efectividad de la tercera inyección de sinoviortesis radiactiva.

##### **4.9.1. REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE HEMARTROS**

Se comparó la mejoría de los hemartros con las variables del paciente, articulaciones y la técnica de inyección, que pudieran influir en la efectividad de la 3ª inyección de sinoviortesis radiactiva (Tabla 49).

Tabla 49. Relación entre la mejoría del número de hemartros tras la SR-3 y las variables que pueden condicionar dicha respuesta.

	HEMARTROS		
Variables exploradas	Mejoría n = 8	No mejoría n = 4	Valor de p
Edad (media+/-DT) años	21,6 (4)	20,2 (4,8)	0,615
Nº articulaciones afectadas (media+/-DT)	3,7 (0,7)	4 (0)	0,506
Tipo de hemofilia A B	8 (100%) 0 (0%)	4 (100%) 0 (0%)	Análisis no válido
Grado de hemofilia Leve Moderada Grave	0 (0%) 1 (12,5%) 7 (87,5%)	0 (0%) 1 (25%) 3 (75%)	1
Tratamiento hematológico Demanda Profilaxis 2ª	5 (62,5%) 3 (37,5%)	3 (75%) 1 (25%)	1
Presencia inhibidor No Sí	5 (71,4%) 2 (28,6%)	4 (100%) 0 (0%)	0,491
Práctica deportiva No Suave/moderada Agresiva	2 (25%) 6 (75%) 0 (0%)	0 (0%) 4 (100%) 0 (0%)	0,515
Tipo articulación Codo Rodilla Tobillo	1 (12,5%) 7 (87,5%) 0 (0%)	2 (50%) 2 (50%) 0 (0%)	0,236
Hemicuerpo Derecho Izquierdo	6 (75%) 2 (25%)	3 (75%) 1 (25%)	1
Presencia de artropatía No Sí	0 (0%) 8 (100%)	0 (0%) 4 (100%)	Análisis no válido
Isótopo utilizado Itrio-90 Renio-186	7 (87,5%) 1 (12,5%)	3 (75%) 1 (25%)	1
Complicaciones tras SR-3 No Sí	7 (100%) 0 (0%)	4 (100%) 0 (0%)	Análisis no válido

DT = desviación típica; N = número; SR-3 = tercera inyección de sinoviortesis radiactiva



Según los hallazgos estadísticos, no hubo variables que se relacionaran con la mejoría de los hemartros.

##### **4.9.2. MEJORÍA DEL DOLOR**

Se comparó la mejoría del dolor con las variables del paciente, articulaciones y la técnica de inyección, que pueden influir en la efectividad de la 3ª inyección de sinoviortesis radiactiva (Tabla 50).

Tabla 50. Relación entre la mejoría del dolor tras la SR-3 y las variables que pueden condicionar dicha respuesta.

	<b>DOLOR (EVA)</b>		
<b>Variables exploradas</b>	<b>Mejoría n = 7</b>	<b>No mejoría n = 6</b>	<b>Valor de p</b>
Edad (media+/-DT) años	20,5 (3,7)	20,6 (5,5)	0,971
Nº articulaciones afectadas (media+/-DT)	4 (0)	3,3 (1)	0,113
Tipo de hemofilia			
A	7 (100%)	5 (83,3%)	0,462
B	0 (0%)	1 (16,7%)	
Grado de hemofilia			
Leve	0 (0%)	0 (0%)	0,462
Moderada	2 (28,6%)	0 (0%)	
Grave	5 (71,4%)	6 (100%)	
Tratamiento hematológico			
Demanda	5 (71,4%)	4 (66,7%)	1
Profilaxis 2ª	2 (28,6%)	2 (33,3%)	
Presencia inhibidor			
No	5 (71,4%)	5 (100%)	0,470
Si	2 (28,6)	0 (0%)	
Práctica deportiva			
No	1 (14,3%)	1 (16,7%)	1
Suave/moderada	6 (85,7%)	5 (83,3%)	
Agresiva	0 (0%)	0 (0%)	
Tipo articulación			
Codo	2 (28,6%)	1 (16,7%)	1
Rodilla	5 (71,4%)	5 (83,3%)	
Tobillo	0 (0%)	0 (0%)	
Hemicuerpo			
Derecho	5 (71,4%)	5 (83,3%)	1
Izquierdo	2 (28,6)	1 (16,7%)	
Presencia de artropatía			
No	0 (0%)	0 (0%)	Análisis no válido
Si	7 (100%)	6 (100%)	
Isótopo utilizado			
Itrio-90	6 (85,7%)	5 (83,3%)	1
Renio-186	1 (14,3%)	1 (16,7%)	
Complicaciones tras SR-3			
No	6 (100%)	6 (100%)	Análisis no válido
Si	0 (0%)	0 (0%)	

DT = desviación típica; SR-3 = tercera inyección de sinoviortesis radiactiva; EVA = escala analógica visual

Según los hallazgos estadísticos, no hubo variables que se relacionaran con la mejoría del dolor.

#### **4.9.3. AUMENTO DEL PORCENTAJE DEL BALANCE ARTICULAR**

Se comparó la mejoría del balance articular con las variables del paciente, articulaciones y la técnica de inyección, que pudieran influir en la efectividad de la 3ª inyección de sinoviortesis radiactiva (Tabla 51).

Tabla 51. Relación entre la mejoría del balance articular tras la SR-3 y las variables que pueden condicionar dicha respuesta.

	BALANCE ARTICULAR		
Variables exploradas	Mejoría n = 6	No mejoría n = 7	Valor de p
Edad (media+/-DT) años	18,5 (3)	22,4 (4,8)	0,117
Nº articulaciones afectadas (media+/-DT)	3,6 (0,8)	3,7 (0,7)	0,742
Tipo de hemofilia			
A	5 (83,3 %)	7 (100%)	0,462
B	1 (16,7%)	0 (0%)	
Grado de hemofilia			
Leve	0 (0%)	0 (0%)	0,462
Moderada	0 (0%)	2 (28,6%)	
Grave	6 (100%)	5 (71,4%)	
Tratamiento hematológico			
Demanda	5 (83,3%)	4 (57,1%)	0,559
Profilaxis 2ª	1 (16,7%)	3 (42,9%)	
Presencia inhibidor			
No	4 (66,7%)	6 (100%)	0,455
Sí	2 (33,3%)	0 (0%)	
Práctica deportiva			
No	1 (16,7%)	1 (14,3%)	1
Suave/moderada	5 (83,3%)	6 (85,7)	
Agresiva	0 (0%)	0 (0%)	
Tipo articulación			
Codo	1 (16,7%)	2 (28,6%)	1
Rodilla	5 (83,3%)	5 (71,4%)	
Tobillo	0 (0%)	0 (0%)	
Hemicuerpo			
Derecho	4 (66,7%)	6 (85,7%)	0,559
Izquierdo	2 (33,3%)	1 (14,3%)	
Presencia de artropatía			
No	0 (0%)	0 (0%)	Análisis no válido
Sí	6 (100%)	7 (100%)	
Isótopo utilizado			
Itrio-90	5 (83,3%)	6 (85,7%)	1
Renio-186	1 (16,7%)	1 (14,3%)	
Complicaciones tras SR-3			
No	5 (100%)	7 (100%)	Análisis no válido
Sí	0 (0%)	0 (0%)	

DT = desviación típica; N = número; SR-3 = tercera inyección de sinoviortesis radiactiva

Según los hallazgos estadísticos, no hubo variables que se relacionaran con la mejoría del balance articular.

##### **4.9.4. AUMENTO DEL BALANCE MUSCULAR**

Se comparó la mejoría del balance muscular con las variables del paciente, articulaciones y la técnica de inyección, que pudieran influir en la efectividad de la 3ª inyección de sinoviortesis radiactiva (Tabla 52).

Tabla 52. Relación entre la mejoría del balance muscular tras la SR-3 y las variables que pueden condicionar dicha respuesta.

	<b>BALANCE MUSCULAR</b>		
<b>Variables exploradas</b>	<b>Mejoría n = 4</b>	<b>No mejoría n = 9</b>	<b>Valor de p</b>
Edad (media+/-DT) años	21 (3,6)	24,4 (4,9)	0,846
Nº articulaciones afectadas (media+/-DT)	4 (0)	3,55 (0,8)	0,347
Tipo de hemofilia			
A	4 (100%)	8 (88,9%)	1
B	0 (0%)	1 (11,1%)	
Grado de hemofilia			
Leve	0 (0%)	0 (0%)	1
Moderada	0 (0%)	2 (22,2%)	
Grave	4 (100%)	7 (77,8%)	
Tratamiento hematológico			
Demanda	2 (50%)	7 (77,8%)	0,530
Profilaxis 2ª	2 (50%)	2 (22,2%)	
Presencia inhibidor			
No	3 (75%)	7 (87,5%)	1
Sí	1 (25%)	1 (12,5%)	
Práctica deportiva			
No	0 (0%)	2 (22,2%)	1
Suave/moderada	4 (100%)	7 (77,8%)	
Agresiva	0 (0%)	0 (0%)	
Tipo articulación			
Codo	0 (0%)	3 (33,3%)	0,497
Rodilla	4 (100%)	6 (66,7%)	
Tobillo	0 (0%)	0 (0%)	
Hemicuerpo			
Derecho	2 (50%)	8 (88,9%)	0,203
Izquierdo	2 (50%)	1 (11,1%)	
Presencia de artropatía			
No	0 (0%)	0 (0%)	Análisis no válido
Sí	4 (100%)	9 (100%)	
Isótopo utilizado			
Itrio-90	4 (100%)	7 (77,8%)	1
Renio-186	0 (0%)	2 (22,2%)	
Complicaciones tras SR-3			
No	3 (100%)	9 (100%)	Análisis no valido
Sí	0 (0%)	0 (0%)	

DT = desviación típica; N = número; SR-3 = tercera inyección de sinoviortesis radiactiva

Según los hallazgos estadísticos, no hubo variables que se relacionaran con la mejoría del balance muscular.

##### **4.9.5. DISMINUCIÓN DEL TAMAÑO SINOVIAL**

Se comparó la disminución del tamaño sinovial (medido en mm mediante pruebas de imagen) con las variables del paciente, articulaciones y la técnica de inyección, que pudieran influir en la efectividad de la 3ª inyección de sinoviortesis radiactiva (Tabla 53).

Tabla 53. Relación entre la mejoría del tamaño sinovial (medido en mm) tras la SR-3 y las variables que pueden condicionar dicha respuesta.

	TAMAÑO SINOVIAL		
Variables exploradas	Mejoría n = 7	No mejoría n = 4	Valor de p
Edad (media+/-DT) años	21,1 (3,8)	23 (3,6)	0,450
Nº articulaciones afectadas (media+/-DT)	4 (0)	3,5 (1)	0,200
Tipo de hemofilia			Análisis no válido
A	7 (100%)	4 (100%)	
B	0 (0%)	0 (0%)	
Grado de hemofilia			1
Leve	0 (0%)	0 (0%)	
Moderada	1 (14,3%)	1 (25%)	
Grave	6 (85,7%)	3 (75%)	
Tratamiento hematológico			0,576
Demanda	5 (71,4%)	2 (50%)	
Profilaxis 2ª	2 (28,6%)	2 (50%)	
Presencia inhibidor			1
No	5 (71,4%)	3 (100%)	
Sí	2 (28,6%)	0 (0%)	
Práctica deportiva			1
No	1 (14,3%)	1 (25%)	
Suave/moderada	6 (85,8%)	3 (75%)	
Agresiva	0 (0%)	0 (0%)	
Tipo articulación			1
Codo	1 (14,3%)	1 (25%)	
Rodilla	6 (85,8%)	3 (75%)	
Tobillo	0 (0%)	0 (0%)	
Hemicuerpo			0,236
Derecho	4 (57,1%)	4 (100%)	
Izquierdo	3 (42,9%)	0 (0%)	
Presencia de artropatía			1
No	0 (0%)	0 (0%)	
Sí	7 (100%)	4 (100%)	
Isótopo utilizado			1
Itrio-90	6 (85,7%)	4 (100%)	
Renio-186	1 (14,3%)	0 (0%)	
Complicaciones tras SR-3			Análisis no válido
No	6 (100%)	4 (100%)	
Sí	0 (0%)	0 (0%)	

DT = desviación típica; N = número; SR-3 = tercera inyección de sinoviortesis radiactiva



Según los hallazgos estadísticos, no hubo variables que se relacionaran con la mejoría del tamaño de la membrana sinovial.

En general, tras el análisis realizado se observó que **no** hubo relación estadística significativa entre ninguna de las variables. Sin embargo, este análisis se vio dificultado por el pequeño tamaño de la muestra.

#### **4.10. VALORACIÓN DE LAS VARIABLES QUE PUEDEN RELACIONARSE CON EL NÚMERO TOTAL DE INYECCIONES DE RADIOISÓTOPO NECESARIAS**

En este apartado se han valorado las variables de pacientes y articulaciones que puedan influir en el número total de inyecciones de radioisótopo necesarias.

##### **4.10.1. COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES DEL PACIENTE Y GENERALES DE LA ARTICULACIÓN CON EL NÚMERO TOTAL DE INYECCIONES PRECISADAS**

Hemos comparado todas las variables de los pacientes y las articulaciones con el número total de inyecciones realizadas. Tras el análisis estadístico (Tabla 54) observaremos que la variable tipo de articulación (codo, rodilla o tobillo) tuvo relación con el número de inyecciones de radioisótopo requeridas.

Teniendo en cuenta que en el estudio se incluyen 33 codos, 47 rodillas y 24 tobillos, y considerando que se hicieron, en total, 43 inyecciones en codos, 87 en rodillas y 26 en tobillos, a simple vista parece que las rodillas necesitaron más inyecciones que los codos y tobillos.

Tabla 54. Variables de pacientes y articulares y su relación con el número total de inyecciones requeridas por articulación.	
Variable	Valor de p
Edad	0,873
Articulaciones previas afectadas	0,863
Hemicuerpo	0,292
Tipo de hemofilia	0,651
Grado de hemofilia	1
Tratamiento: demanda / profilaxis	0,572
Inhibidor circulante	0,471
Realización de deporte	0,626
Tipo de articulación	<b>0,000</b>
Artropatía	0,184
Isótopo	0,059
Complicaciones	0,399

El siguiente análisis estadístico confirma que hay una relación entre el tipo de articulación y la mayor necesidad de inyecciones repetidas. La tabla 55 confirma que las articulaciones que precisaron más inyecciones repetidas fueron las rodillas en relación a los codos y los tobillos.

Tabla 55. Relación entre el número de inyecciones necesarias y el tipo de articulación.				
	Nº de inyecciones necesarias			
	N	Media	Desviación estándar	p (significación estadística)
Codo	33	1,3	0,6	<b>0,000</b>
Rodilla	47	1,8	0,8	
Tobillo	24	1	0,2	

N = número

También podemos expresarlo de otra manera. La tabla 56 refleja los porcentajes de inyecciones precisadas según se trate de codos, rodillas o tobillos.

Tabla 56. Número de articulaciones según el número de inyecciones de radioisótopo precisadas.					
		Número de inyecciones			
Tipo de articulación		1	2	3	p
	Codo	25 (75,8%)	6(18,2%)	2(6,1%)	<b>0,000</b>
	Rodilla	21 (44,7%)	12 (25,2%)	14 (29,8%)	
	Tobillo	22 (91,7%)	2 (8,3%)	0 (0%)	

Observamos que el 55,4% de las rodillas precisaron segundas y terceras inyecciones, frente al 24,2 de los codos y el 8,3% de los tobillos, habiendo una significación estadística en el test exacto de Fisher de 0,000.

El resto de las variables de pacientes y generales de articulaciones no mostraron relación con la necesidad de más o menos inyecciones articulares de isótopo radiactivo, como se reflejan a continuación, en la tabla 54.

Sólo el isótopo mostró un valor de p muy próximo a la significación, a favor de que las articulaciones tratadas con  $^{90}\text{Y}$  precisaron un mayor número de inyecciones; esto se relaciona con el hecho de que el  $^{90}\text{Y}$  se usó mucho más en rodillas que en codos y tobillos.

#### 4.10.2. COMPARACIÓN DEL TAMAÑO SINOVIAL PREVIO A LA SINOVIORTESIS RADIATIVA CON EL NÚMERO TOTAL DE INYECCIONES PRECISADAS

Hemos querido conocer si el tamaño de la membrana sinovial antes de la intervención con sinoviortesis radiativa puede influir en el hecho de que sea necesario un mayor número de inyecciones.

Parece existir una relación entre el mayor tamaño sinovial antes de la sinoviortesis radiativa y la mayor necesidad de someterse a inyecciones repetidas, como se refleja en la tabla 57.

Tabla 57. Relación entre el tamaño sinovial previo a la sinoviortesis radiativa y el número de inyecciones necesarias de sinoviortesis radiativa.				
	Tamaño sinovial			
	N	Media (mm)	Desviación estándar	p (significación estadística)
<b>1 inyección</b>	56	3,3	2,8	<b>0,061</b>
<b>2 inyecciones</b>	15	5,5	3,3	
<b>3 inyecciones</b>	13	4,9	4,9	

N = número

Se estableció una correlación entre el tamaño sinovial previo (mayor sinovitis) y la necesidad de más inyecciones de radioisótopo, con un coeficiente de correlación de Spearman de 0,290 mostró una significación estadística de 0,007.

#### 4.11. OTROS ANÁLISIS DE INTERÉS

Hemos querido aprovechar los datos recogidos en este estudio para responder a algunas cuestiones que nos han ido surgiendo durante la práctica clínica diaria y el manejo de las personas con hemofilia tratadas con sinoviortesis radiactiva. Las preguntas y sus respuestas tras el análisis estadísticos se exponen a continuación.

##### 4.11.1. ¿DUELE MÁS LA ARTROPATÍA CON DESTRUCCIÓN CONDRAL QUE LA SINOVITIS?

La experiencia clínica parece señalar que la sinovitis no produce tanto dolor como la artropatía con daño condral. En este sentido, hemos comparado la media del dolor antes de la sinoviortesis radiactiva en aquellas articulaciones con y sin daño condral, teniendo en cuenta que todas ellas había presentaban sinovitis hemofílica. Los resultados se reflejan en la tabla 58.

Tabla 58. Relación entre la presencia de artropatía y el grado de dolor.			
	Dolor		
	N	Media de EVA (desviación estándar)	Valor de p
<b>Con artropatía</b>	86	3,823 (2,8626)	0,263
<b>Sin artropatía</b>	19	2,947 (3,0817)	

EVA = escala analógica visual

Aunque el análisis refleja que los datos no son estadísticamente significativos, sí podemos decir que los pacientes que habían desarrollado artropatía tenían una media de dolor de prácticamente 1 punto más en la escala EVA que los que aún no la habían desarrollado.

#### **4.11.2. ¿LA AUSENCIA DE ARTROPATÍA INFLUYE EN LA MEJORÍA DEL HEMARTROS?**

Aunque tras los análisis estadísticos no existen datos que relacione la presencia de artropatía con la mejoría o no de los sangrados articulares, sí hemos observado los siguientes hechos:

Las articulaciones que no habían desarrollado daño cartilaginoso presentaron un porcentaje de mejoría de los sangrados articulares tras sinoviortesis radiactiva mayor que las articulaciones que ya mostraban daño en el cartílago. El alto porcentaje de articulaciones sin artropatía que mejoraron los hemartros se mantuvo para las dos primeras inyecciones articulares. Además, ninguna articulación sin artropatía precisó una tercera inyección. Por otro lado, el porcentaje de articulaciones con artropatía que mejoraron fue disminuyendo con las inyecciones repetidas, siendo esta disminución progresiva y significativa desde el punto de vista estadístico, con un valor de  $p$  de 0,034.

La Tabla 59 muestra el porcentaje de mejoría del hemartros en pacientes con y sin artropatía.

Tabla 59. Número de articulaciones que mejoraron el hemartros tras la 1ª, 2ª y 3ª inyección en función de la existencia de artropatía.

Artropatía	Hemartros	Número de inyecciones		
		1ª	2ª	3ª
NO	Mejora	16 (100%)	2 (100%)	-
	No mejora	-	-	-
SÍ	Mejora	62 (92,5)	23 (82,1%)	8 (66,7%)
	No mejora	5 (7,5%)	5 (17,9%)	4 (33,3%)

Por tanto, aunque la sinoviortesis radiactiva ha demostrado ser efectiva en todas las articulaciones, parece que con las inyecciones sucesivas el porcentaje de articulaciones que mejora va disminuyendo.

#### 4.11.3. ¿ES EL GRADO DE SINOVITIS EL FACTOR PRONÓSTICO MÁS IMPORTANTE DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO?

Hemos querido analizar si el mayor tamaño sinovial previo a la sinoviortesis radiactiva puede condicionar una peor respuesta al procedimiento. Se han tomado sólo los valores relativos a la primera inyección, ya que la consideramos "la más pura". El análisis estadístico se muestra en la Tabla 60.

Tabla 60. Relación entre la mejoría de las variables y el tamaño sinovial.

Variable	Tamaño sinovial			
		N	Media (en mm) (desviación típica)	p
Hemartros	Mejoría	71	4,7 (4,2)	0,420
	No mejoría	4	3 (2,1)	
Dolor	Mejoría	53	4,5 (4,3)	0,679
	No mejoría	33	4,2 (3,3)	
BA	Mejoría	45	5,2 (4,2)	0,060
	No mejoría	42	3,6 (3,5)	
BM	Mejoría	38	5,4 (5,1)	0,104
	No mejoría	39	3,9 (2,6)	

N = número; BA = balance articular; BM = balance muscular

Según esto, no parece haber datos que permitan afirmar que el mayor tamaño de la sinovial previo a la inyección condiciona una peor respuesta a la sinoviortesis radiactiva.





## **5. DISCUSIÓN**



## DISCUSIÓN

La importancia de las lesiones músculo-esqueléticas en el paciente hemofílico ha sido ampliamente referenciada, señalando que la hemorragia osteoarticular constituye entre el 65 y el 87% de los episodios sangrantes en enfermos con hemofilia grave, según las diferentes series.<sup>22,152,297,300</sup>

Es bien sabido que la sinovitis articular es una de las complicaciones más precoces de la hemofilia. En pacientes hemofílicos, la relación entre los hemartros repetidos, la sinovitis crónica y la artropatía hemofílica está bien documentada en la bibliografía.<sup>279,322</sup>

El trastorno proliferativo del tejido sinovial lo constituye una membrana sinovial altamente vascularizada, que provoca sangrados repetidos y cambios morfológicos en la estructura articular. El resultado final será el clásico círculo vicioso de hemartros-sinovitis-hemartros, que terminará en la temida artropatía hemofílica.<sup>194,284</sup> Para poder minimizar el grado de artropatía, la sinovitis debe ser detectada y tratada precozmente.<sup>189</sup>

Actualmente se sabe que la sinovitis crónica y la artropatía podrían ser prevenidas mediante la administración de tratamiento sustitutivo del factor de la coagulación en modalidad de profilaxis primaria, pero

desafortunadamente sólo el 10% de la población mundial tiene acceso a este tipo de tratamiento.<sup>147</sup>

Es sabido que la modalidad de tratamiento a demanda y la profilaxis secundaria no son capaces de prevenir los cambios articulares. De hecho, la profilaxis primaria parece ser el único modo de prevenir la enfermedad músculo-esquelética en las personas con hemofilia; sin embargo, hasta que ésta sea accesible a todos los pacientes, los procedimientos ortopédicos y de rehabilitación seguirán siendo necesarios.<sup>262, 289,305</sup>

Por tanto, en pacientes que inevitablemente han desarrollado una sinovitis crónica y que presentan sangrados repetidos a pesar del tratamiento hematológico, el uso de una terapia local directa puede resultar muy útil y barato.<sup>78,96</sup> La terapia local más usada es la sinoviortesis, también conocida como sinovectomía médica, que puede ser química o radiactiva.<sup>163</sup>

La sinovectomía por radiación (sinoviortesis radiactiva) mediante la inyección intra-articular de partículas coloidales marcadas con un radioisótopo, consigue mejorar el grado de sinovitis y evitar así la progresión de la enfermedad.<sup>243</sup> Actualmente, se usan radiofármacos beta-emisores que irradian selectivamente la membrana sinovial. La radiación causa fibrosis en el tejido conectivo subsinovial y en la cápsula articular, afectando además al sistema vascular. La sinoviortesis radiactiva consigue, por tanto, frenar la inflamación, obstruir vasos sanguíneos y disminuir el grado de hipertrofia sinovial, haciendo que descienda el número y la frecuencia de los sangrados. Sin embargo, el cartílago articular y el hueso no se ven afectados por la radiación. Es más, el procedimiento puede enlentecer la destrucción del cartílago que, a largo plazo, produce la sangre libre intra-articular.<sup>284</sup>

La indicación para una sinoviortesis radiactiva es la presencia de sinovitis crónica hemofílica asociada a hemartros recurrentes, que no responda al tratamiento hematológico. Está aceptado que la sinoviortesis debe preceder a la sinovectomía quirúrgica. Ambos procedimientos ofrecen resultados similares en cuanto a la disminución de la incidencia de hemartros, siendo la sinoviortesis radiactiva menos invasiva y menos costosa.<sup>5,38,65,68,78,93,94,117,134,158,178,189,221,265,269,277,291,310,321,322</sup>

Comparado con la cirugía, la sinoviortesis radiactiva, es un procedimiento sencillo y económico, que puede hacerse de forma ambulatoria y que requiere un menor consumo de factor de la coagulación.<sup>231</sup> Todo esto hace que la sinoviortesis radiactiva sea considerada la primera opción de tratamiento para la sinovitis crónica hemofílica.<sup>342</sup>

La sinoviortesis radiactiva se lleva a cabo mediante una inyección intra-articular, que puede ser repetida hasta tres veces en la misma articulación con un intervalo de tiempo de al menos 3-6 meses entre cada inyección. Se pueden inyectar múltiples articulaciones, aunque no se aconseja inyectar más de dos en un mismo paciente por cada sesión. Dicho procedimiento puede ser llevado a cabo en enfermos de cualquier edad; de hecho, debe usarse precozmente tras el diagnóstico de la sinovitis hemofílica.<sup>163</sup> Cuando los materiales radiactivos no estén disponibles la alternativa será la sinoviortesis química.<sup>284</sup> En caso de que fracase la sinoviortesis, la opción será la sinovectomía quirúrgica (preferentemente artroscópica).<sup>284</sup>

Los resultados positivos de la sinoviortesis radiactiva vienen avalados por varias publicaciones, que muestran su seguridad y eficacia en el tratamiento de la sinovitis hemofílica, con diferentes isótopos radiactivos.

Desde 1971 múltiples estudios han publicado que la sinoviortesis radiactiva reduce de forma significativa los hemartros, con un porcentaje de entre el 75% y el 85% de buenos resultados, según las series, incluso a largo plazo.<sup>96,241,275</sup>

Estos trabajos, sin embargo, utilizan métodos de evaluación clínica diferentes, lo que a menudo dificulta la extracción de conclusiones prácticas para situaciones clínicas particulares.<sup>243</sup>

Además, existen estudios que han demostrado la eficacia de la sinoviortesis radiactiva en cuanto a reducir el número de hemartros, pero pocos estudios que se centren en otros parámetros articulares para valorar la eficacia de la técnica. Nuestro trabajo pretende afinar y detallar los resultados de otras publicaciones, constituyendo probablemente el estudio más completo sobre los resultados de la sinoviortesis radiactiva en pacientes hemofílicos a nivel nacional.

### **Descripción de las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes hemofílicos que fueron tratados con sinoviortesis radiactiva**

Todos los enfermos incluidos en nuestro estudio fueron varones con diagnóstico de hemofilia, que había desarrollado sinovitis articular. En total fueron 78 personas a las que se realizó sinoviortesis radiactiva, con una edad media de 18,8 años, y una edad mínima de 7 años. Otros estudios, que usaron diferentes isótopos para sinoviortesis radiactiva en sinovitis hemofílica, recogieron pacientes con edades medias entre 13 y 21 años.<sup>8,48,59,134,163,231,275,342</sup>

Ya se ha demostrado que la sinoviortesis radiactiva es un procedimiento seguro, que puede ser llevado a cabo a cualquier edad en personas con hemofilia, incluidos los niños.<sup>41,284</sup>

Del total de pacientes de nuestro estudio, 73 (93,6%) tenían hemofilia A y 5 (6,41%) hemofilia B. La prevalencia de la hemofilia en los países industrializados es de 13-18/100.000 varones, siendo la hemofilia A 4-6 veces más frecuente que la hemofilia B.<sup>31,69,293</sup> A nivel nacional se ha descrito un porcentaje del 86,7% de pacientes con hemofilia A y un 13,3% de pacientes con hemofilia B.<sup>23</sup>

En los enfermos de nuestro estudio el grado de enfermedad fue grave en 68 hemofílicos, correspondiendo al 87,2% del total; hubo 9 hemofílicos moderados (11,5%) y 1 leve (1,3%). Estos porcentajes coinciden con los de otros pacientes hemofílicos tratados con sinoviortesis radiactiva.<sup>342</sup> Sin embargo, la proporción descrita en la población general de los grados de intensidad de hemofilia corresponde al 50% para las formas graves, al 10% para las formas moderadas y al 40% para las leves.<sup>12,234</sup> En España se ha descrito una prevalencia del 32,3% de formas graves, del 16,4% para las formas moderadas y del 51,3% para las leves.<sup>23</sup> Como vemos, en las series de pacientes en los que se realiza sinoviortesis, incluida la nuestra, el porcentaje de enfermos con hemofilia grave fue mayor que el de la población general; esto se explica porque la incidencia hemorrágica es mayor en la hemofilia grave, siendo los hematomas musculares, los hemartros y la sinovitis las lesiones más comunes, pudiendo provocar lesiones irreversibles e invalidantes. Por tanto, teniendo el nivel de factor una relación directa con la gravedad de la sintomatología hemorrágica, el porcentaje de pacientes hemofílicos que desarrollan sinovitis crónica es mucho mayor entre los enfermos con grados graves de hemofilia que entre los pacientes con grados moderados o leves.<sup>233</sup>

Hoy en día, universalmente, se acepta que en enfermos con formas graves, la profilaxis primaria disminuye significativamente los episodios de sangrado articular y el riesgo de lesión articular, reflejándose esto en las escalas clínicas y radiológicas.<sup>216</sup>



El objetivo del tratamiento profiláctico es mantener valores plasmáticos del factor deficiente por encima del 1-2%, para paliar la aparición de hemorragias espontáneas.<sup>233</sup>

Algunos autores han mencionado que aunque el riesgo de sangrado disminuya, lo cierto es que no se elimina completamente.<sup>254</sup> De hecho, en pacientes con hemofilia grave y profilaxis primaria se ha publicado una media de 1,3 episodios de sangrados anuales.<sup>23</sup>

Un estudio español publicó que a fecha de diciembre de 2006, un 45,8% de los enfermos con hemofilia grave estaban siendo tratados mediante profilaxis primaria.<sup>23</sup> Sin embargo, es importante señalar que, en nuestra casuística no hubo pacientes en tratamiento con profilaxis primaria. Esto puede ser debido a que los enfermos con dicha modalidad de tratamiento presentaban un mejor control hemostático y no precisaron sinoviortesis radiactiva. En nuestro trabajo se incluyeron pacientes con tratamiento hematológico a demanda (65%) y con profilaxis secundaria (35% del total). El porcentaje de enfermos en profilaxis fue menor, puesto que estos tienen un mejor control hemostático y por tanto un deterioro articular más lento.

La población de pacientes con inhibidor que participaron en nuestro estudio fue del 15%, coincidiendo con otras series de enfermos tratados con sinoviortesis radiactiva.<sup>163,342</sup> Estas cifras se ajustan a la prevalencia de inhibidores recogida para la población general, que oscila entre el 7 y el 19%.<sup>23,217</sup> Se han descrito cifras de inhibidor del 10-20% para la hemofilia A y del 1-4% para la hemofilia B.<sup>43,336</sup> sin embargo, otros estudios hablan de tasas de inhibidor de hasta el 30%.<sup>51</sup>

El 77% de los pacientes de nuestro trabajo habían presentado sangrados en más de una articulación, pero sólo el 34,6% precisaron ser tratados con sinoviortesis radiactiva en varias articulaciones. De

modo que el 65,4%, de los enfermos sólo precisaron ser tratados con sinoviortesis radiactiva en una de sus articulaciones (la más afectada). Esto puede relacionarse con el concepto clásico de "articulación diana" que es aquella articulación con mayor frecuencia de sangrados y daño articular respecto a las otras, frecuentemente codos, rodillas y tobillos.<sup>16</sup>

En el estudio de Sherlock et al, el 50,8% de los pacientes hemofílicos realizaban alguna actividad deportiva (siendo el deporte más practicado la natación).<sup>318</sup> Estos datos coinciden con los de nuestra serie, ya que el 53% de nuestros enfermos practicaban deportes suaves o moderados. Por otro lado, el 5% realizaban deportes más agresivos. Sin embargo, en el estudio de Fromme et al, realizado en Alemania, las cifras de pacientes que practicaban deporte de manera recreativa fueron mayores; siendo del 88,6% entre los adolescentes y del 66,7% entre los adultos. Los deportes más practicados en ambos grupos fueron la natación, el tenis y el fútbol.<sup>105</sup>

Es bien conocido que los problemas de la articulación provocan un desuso que conducirá a una hipotrofia muscular y posiblemente a un cambio en el tipo de fibra muscular.<sup>380</sup> Además, la limitación física reduce la carga ósea, pudiendo conducir a una desmineralización del hueso.<sup>147</sup> En el estudio de Engerbelt et al, se comprobó que los niños con hemofilia tenían un acondicionamiento físico por debajo del normal, aunque la capacidad funcional de ejercicio fue normal comparado con los niños no hemofílicos.<sup>80</sup>

Hoy en día es bien sabido que una buena condición física y un músculo entrenado reducen la incidencia de sangrados espontáneos. Así, los beneficios de la actividad física, en sus diferentes formas, supera sus riesgos. La participación en actividades físicas desde una edad temprana es fundamental para desarrollar capacidades psicomotoras y adoptar un estilo de vida activo.<sup>377</sup> Lo ideal es practicar deportes que no generen colisiones, como son la natación,

tenis de mesa, marcha, badminton, voleibol, atletismo y canoa. Por otro lado no parecen recomendables deportes como el boxeo, hockey sobre hielo, fútbol, *skateboard*, karate y judo, que generan traumatismos directos.<sup>105</sup>

Además, se ha demostrado que la actividad física mejora la concentración de varios factores de la coagulación, sin aumentar el número de sangrados causados por el programa de entrenamiento.<sup>126,176</sup> Tiktinsky et al, observaron una marcada disminución de los sangrados tras un entrenamiento de resistencia progresivo, aunque la muestra de su estudio fue pequeña.<sup>343</sup>

En pacientes con hemofilia grave, el 86% de todos los episodios de sangrado ocurren en las articulaciones.<sup>47</sup> La membrana sinovial es el tejido originario del sangrado. Los hemartros se pueden presentar en cualquier articulación aunque se localizan con mayor frecuencia en articulaciones móviles o diartrosis, siendo la articulación de la rodilla la más afectada.<sup>194</sup> Se ha descrito, que de los sangrados articulares, el 80% ocurren en codos, rodillas y tobillos, y mucho menos en hombros y caderas.<sup>329</sup>

En nuestro estudio se incluyeron **104 articulaciones** diferentes en las que se realizó sinoviortesis radiactiva, que correspondieron a 33 codos (31,7%), 47 rodillas (45,2%) y 24 tobillos (23,1%).

Es sabido que la frecuencia e intensidad de los sangrados están relacionadas con los niveles de factor sanguíneo de la coagulación circulante y con la tendencia hemorrágica del paciente, determinada por otras variables genéticas, moleculares y físicas.<sup>209</sup>

Un estudio de 76 enfermos constató la mediana de edad del primer hemartros, que fue a los 2,2 años.<sup>246</sup> Todos los datos experimentales demuestran que la sangre produce un efecto dañino directo sobre el cartílago. Dichos datos no contradicen el concepto de que el daño

cartilaginoso también puede ser inducido por la sinovial. Aunque el número de episodios hemorrágicos requeridos para causar un daño irreversible en el cartílago no se conoce, los resultados experimentales corroboran los hallazgos clínicos de que un pequeño número y posiblemente un solo episodio en la infancia antes de comenzar el tratamiento profiláctico podría producir daño articular tras una década o más. Por tanto, el origen de la artropatía parece ser multifactorial y estar mediada por la inflamación sinovial y la degeneración cartilaginosa.<sup>180</sup>

Por otro lado, suele haber un gran retraso entre la manifestación de los sangrados articulares y la aparición de anomalías radiológicas.<sup>15</sup> Un estudio sugirió que 6-7 hemartros en una articulación podían aumentar la escala radiológica de Pettersson (de 0-13 puntos) en 1 punto.<sup>101</sup>

En nuestra población de pacientes, el diagnóstico de sospecha de sinovitis articular previo a la sinoviortesis radiactiva se hizo mediante exploración clínica y se confirmó con ecografía en todas las articulaciones; además, en 29 de ellas se realizó resonancia magnética (RM). Todas las articulaciones estudiadas mostraron signos de inflamación sinovial (sinovitis) en el momento de las pruebas de imagen, motivo por el cual se consideraron subsidiarias de ser tratadas con sinoviortesis radiactiva. Hoy en día, se está imponiendo la RM como el patrón oro (*gold standard*) para el estudio exhaustivo de las articulaciones hemofílicas, debido a su alta resolución espacial y capacidad para distinguir los elementos intra-articulares.<sup>236,237</sup> Actualmente, la RM ha demostrado ser superior a la radiografía convencional y al TC para detectar cambios articulares, por lo que debería ser considerada como la primera opción entre las pruebas de imagen.<sup>378</sup>

Sin embargo, Nus et al, concluyeron que la evaluación mediante RM no está indicada de forma rutinaria para valorar y seguir los

resultados de la sinoviortesis radiactiva. Tampoco la medición de los cambios en RM fueron predictores de la respuesta clínica a dicha técnica.<sup>237</sup>

Se ha descrito que los síntomas de la artropatía crónica aparecen típicamente en la segunda o tercera décadas de la vida, siendo frecuente que aparezcan en más de una articulación, generalmente por sobrecarga mecánica.<sup>353</sup> En un artículo clásico de Ahlberg, los niños menores de 10 años raramente tenían artropatía, mientras que entre los pacientes con edades comprendidas entre 10 y 19 años la artropatía era mucho más común.<sup>2</sup> Recordamos que la edad media de nuestros enfermos fue de 18,8 años.

En el momento de realizar la sinoviortesis radiactiva, de las 104 articulaciones incluidas en nuestro estudio, 86 (81,9%) ya presentaba algún signo radiológico de artropatía, según la escala de valoración radiográfica de la Federación Mundial de Hemofilia. En el estudio de Thomas et al en el que se incluyeron 245 articulaciones (118 rodillas, 76 codos, 49 tobillos y 2 hombros) de pacientes con hemofilia que se sometieron a sinoviortesis radiactiva con citrato de Itrio-90, el 50% de ellos presentaba una escala radiológica de entre 4 y 7; además el 16,3% de las articulaciones tuvieron una puntuación de la escala radiológica de Pettersson mayor de 8.<sup>342</sup>

En total se realizaron **156 inyecciones** de sinoviortesis radiactiva en las articulaciones de los pacientes de nuestro estudio, ya que de las 104 articulaciones, 68 (65,4%) sólo precisaron 1 inyección del radioisótopo, 20 (19,2%) necesitaron 2 inyecciones y 16 (15,4%) precisaron 3 inyecciones. La necesidad de realizar una segunda e incluso una tercera inyección, se relacionó con la respuesta clínica a la inyección previa. Estos hallazgos contrastan positivamente con los del estudio de Klamroth et al, en el que el porcentaje de articulaciones que precisaron una sola inyección de sinoviortesis radiactiva fue del 44% (11 de 25).<sup>173</sup> Sin embargo, en el estudio de

Kavakli et al, sólo el 10% de los enfermos (6 de 65) precisaron inyecciones repetidas, con resultados finales satisfactorios.<sup>163</sup>

Se ha descrito que en caso de falta de respuesta a la primera inyección de sinoviortesis radiactiva, la inyección debe repetirse en la misma articulación en un intervalo de entre 3 y 6 meses.<sup>96</sup> La mediana del periodo de tiempo transcurrido entre la primera y la última inyección de sinoviortesis radiactiva, en nuestra serie, fue de 19 meses (rango de 4-120). El mayor número de meses se relacionó con una respuesta inicial satisfactoria a la inyección. El estudio de Breclj et al, mostró que la mejoría tras el tratamiento con sinoviortesis radiactiva podía mantenerse durante más de 1 año y 2 meses.<sup>41</sup> Otros estudios han publicado una duración de la mejoría de hasta 2 años.<sup>165</sup> Tras este tiempo, los vasos dañados de la sinovial parecen repararse, pudiendo reaparecer los sangrados.<sup>41</sup>

De acuerdo con la Asociación Europea de Medicina Nuclear, el Itrio-90 (<sup>90</sup>Y) es el isótopo ideal para tratar las rodillas; en articulaciones más pequeñas como codos, tobillos, hombros, muñecas y caderas, el <sup>90</sup>Y puede causar una reacción inflamatoria secundaria por su corta vida media y su alto nivel de energía, siendo el Renio-186 (<sup>186</sup>Re) más recomendable.<sup>61,91,96,134</sup> La elección del radioisótopo debe tener en cuenta propiedades físicas (vida media, tamaño del radiocoloide y penetración de tejidos) y clínicas (tamaño articular, cantidad de derrame articular y grosor sinovial). El material radiactivo debe ser beta-emisor puro, para minimizar la exposición corporal a la radiación gamma.<sup>241</sup>

Los isótopos utilizados en nuestra serie fueron el Itrio-90 (<sup>90</sup>Y) en 107 inyecciones (68,6%) y el Renio-186 (<sup>186</sup>Re) en 49 inyecciones (31,4%). Como se ha comentado, estos dos radioisótopos tienen un efecto local, con una penetración conocida y una seguridad demostrada.<sup>165</sup> Ya se ha mencionado que utilizamos inicialmente el <sup>90</sup>Y para todas las articulaciones. Siguiendo las recomendaciones de

la bibliografía, a partir del año 2001, se usó  $^{90}\text{Y}$  para las articulaciones grandes (rodillas) y  $^{186}\text{Re}$  para las articulaciones de tamaño intermedio (codos y tobillos), ya que tiene una menor penetración en los tejidos.<sup>134</sup> Estos isótopos han desplazado a otros como el Fosforo-32, el Oro-198 y el Samario-153.<sup>62</sup>

Además, en los últimos años se comenzó a añadir al preparado a inyectar una pequeña dosis de Tecnecio-99-metaestable ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) para poder obtener imágenes de la distribución del isótopo, mediante una gammagrafía realizada una hora después de la sinoviortesis radiactiva.<sup>62</sup> A pesar de que el número de gammagrafías realizadas hasta la fecha de nuestro estudio es pequeño ( $n=35$ ), hemos observado que un 63% de las difusiones del isótopo fueron homogéneas y un 37% heterogéneas; sin embargo, estos datos no pueden ser contrastados con la bibliografía actual por falta de publicaciones al respecto.

En nuestro estudio, las complicaciones que surgieron inmediatamente tras la inyección del radioisótopo fueron pocas, con un total de 6 (3,84%). Se han descrito en la bibliografía, quemaduras cutáneas, que no aparecieron en nuestros pacientes y reacciones inflamatorias en el punto de inyección, de las cuales recogimos tres.<sup>282</sup> Las otras 3 complicaciones fueron 2 hemartros y 1 traumatismo articular. En el estudio de Heim et al, se incluyeron 123 rodillas, 27 codos y 13 tobillos tratados con  $^{90}\text{Y}$ , y tan sólo se recogieron 2 quemaduras del trayecto de la aguja que se resolvieron a las 6 semanas.<sup>134</sup> En el estudio de Mahlangu et al, en el que se trataron 30 articulaciones de pacientes hemofílicos con  $^{90}\text{Y}$ , se describió un mayor número de complicaciones: 2 pacientes manifestaron dolor en el punto de inyección durante los siguientes 3 días, 2 enfermos manifestaron dolor durante las primeras 4 semanas y un tobillo se complicó con necrosis de la piel.<sup>204</sup> Erken et al, publicaron 2 casos de dolor importante tras la inyección de  $^{90}\text{Y}$ ; en ambos casos no se había utilizado corticoides para limpiar el trayecto de la aguja.<sup>81</sup> Thomas et

al, utilizando citrato de  $^{90}\text{Y}$ , registraron en 3 articulaciones (de 245) sinovitis actínica en la primera semana tras la sinoviortesis radiactiva; los síntomas se resolvieron antes de la tercera semana sin mayores lesiones.<sup>342</sup> En otro estudio en el que se realizaron 105 sinoviortesis radiactivas, se desarrollaron dos complicaciones, un mínimo escape del radioisótopo hacia la piel en un codo y una mínima inflamación aguda en un tobillo.<sup>163</sup>

Finalmente, de las 104 articulaciones incluidas en nuestro trabajo, 8 articulaciones (7,7%) precisaron ser intervenidas quirúrgicamente. Las intervenciones realizadas fueron: 1 sinovectomía de codo con resección de cabeza radial, 2 sinovectomías de rodilla, 2 desbridamientos de rodilla, 2 artroplastias de rodilla y 1 desbridamiento de tobillo, todas ellas en adultos. Porcentualmente, la articulación de la rodilla requirió más intervenciones que el codo y el tobillo. No fueron necesarias artrodesis de tobillo, que hoy en día parece ser la mejor opción en caso de artropatía hemofílica evolucionada de tobillo.<sup>284</sup> Estos hallazgos coinciden con los publicados por Heim et al, que trataron 163 articulaciones con  $^{90}\text{Y}$ , en pacientes con una media de edad de entre 11 y 15 años. Precisaron finalmente 2 resecciones de cabeza radial, 2 artroplastias de rodilla, 1 artrodesis de rodilla y 2 desbridamientos artroscópicos de rodilla.<sup>134</sup>

### **Evaluación de la efectividad de la sinoviortesis radiactiva en términos de mejoría objetiva de los parámetros articulares**

En este trabajo ha quedado demostrada la efectividad de la sinoviortesis radiactiva en cada una de las inyecciones de radioisótopo, atendiendo de forma independiente a la 1ª, 2ª o 3ª inyección, dentro de la misma articulación. Sin embargo no hemos encontrado en la bibliografía datos recogidos al respecto de forma tan detallada. Generalmente los estudios hablan de la respuesta global al uso de sinoviortesis radiactiva, poniendo poca atención al



número de inyecciones articulares precisadas. Las publicaciones describen que la mayoría de los pacientes que necesitaron nuevas inyecciones, tuvieron una respuesta final satisfactoria,<sup>163</sup> pero sin detallar la respuesta para cada una de las inyecciones.

Stephensen et al, publicaron una media de sangrados articulares previos a la sinoviortesis radiactiva de 6,9 en niños y 1,3 en adultos; la articulación más afectada fue el tobillo, seguido del codo y de la rodilla.<sup>329</sup> Los datos de nuestro estudio coinciden con los mencionados, ya que la media fue de 6 sangrados, pero sin diferencias significativas entre los 3 tipos de articulaciones (6 en codos, 5,8 en rodillas y 6,7 en tobillos). A los 6 meses el número de hemartros se redujo a 1,9.

Muchos estudios han publicado la reducción del número de sangrados. En el estudio de Agogliu et al, en el que se trataron con sinoviortesis radiactiva 12 pacientes con sinovitis hemofílica (edad media 13 años), se observó una reducción del número de hemartros. La media de sangrados antes de la sinoviortesis radiactiva fue de 4,6 y 6 meses después de la sinoviortesis radiactiva, sólo una articulación había vuelto a sangrar.<sup>8</sup> En el estudio de Turkmen, en el que se trataron 32 articulaciones con <sup>90</sup>Y, y con <sup>186</sup>Re, el número de hemartros mensual pasó de 1,7 a 0,3 tras el procedimiento.<sup>349</sup> Una serie recogió una reducción en el número de sangrados de 19,8 a 2,6 por año (tras sinoviortesis radiactiva).<sup>342</sup>

En nuestro grupo de pacientes el número de sangrados fue una de las variables que mostraron mayor mejoría tras la sinoviortesis radiactiva, con una reducción significativa del sangrado articular. El porcentaje exacto de reducción de los sangrados articulares medidos antes y después de la sinoviortesis radiactiva, fue del **67,6%** para la primera inyección, del **62,1%** para la segunda y del **61,2%** para la tercera.

En nuestro estudio no hubo diferencias significativas del porcentaje de reducción en función del tipo de articulación. Se han publicado con sinoviortesis resultados satisfactorios a largo plazo del 75-80%, medidos por la disminución del número de hemartros y en algunos casos por el cese completo durante años.<sup>279</sup> Recordemos que los estudios encontrados en la bibliografía no especifican el número de inyecciones que se aplicaron. En el estudio de Thomas et al, en el que se usó  $^{90}\text{Y}$  en 45 articulaciones, el porcentaje de reducción del número de hemartros a los 6 meses fue del 87% para los codos, del 56% para las rodillas y del 83,6% para los tobillos.<sup>341</sup>

Si hablamos de la efectividad de la sinoviortesis radiactiva en términos del porcentaje de articulaciones en el que se redujo el número de hemartros tras la inyección, observamos que, para la primera inyección el porcentaje fue del **95,1%** (28,9% lo redujeron a 0); para la segunda inyección, del **83,3%** (27,7% lo redujeron a 0); y para la tercera inyección, del **61,5%** (37,5% lo redujeron a 0).

En este sentido nuestros datos son algo mejores que los publicados en la bibliografía. En el estudio de Turkmen et al, en el que se trataron 32 articulaciones con  $^{90}\text{Y}$ , y  $^{186}\text{Re}$ , el 87% de ellas presentaron una reducción del número de hemartros.<sup>349</sup> En el estudio de Heim el 80% de los pacientes con hemofilia mostró una reducción del número de sangrados articulares, cesando totalmente en el 15% de ellos.<sup>134</sup> En el estudio de Fernández-Palazzi, que recogió datos de diferentes centros, se concluyó que los hemartros se redujeron en un 88% de los casos.<sup>92</sup>

Barrenechea et al trataron 21 pacientes con hemofilia A mediante la inyección de  $^{90}\text{Y}$  a dosis de 60 a 185 MBq, dependiendo de la edad (comprendidas entre 4 y 36 años). Se hicieron valoraciones radiográficas a los 6 y 12 meses. El 86,6% de los enfermos mejoraron, reduciéndose el número de hemartros. Este hecho se

evidenció en algunos casos al primer mes de la sinoviortesis radiactiva.<sup>24</sup>

En el estudio de Kavakli et al se trataron 181 pacientes de entre 3-30 años (25 con inhibidor), durante 7 años, usando <sup>90</sup>Y en rodillas y <sup>186</sup>Re en codos y tobillos. Los sangrados se redujeron en todas las articulaciones, siendo la respuesta final a los 6 meses excelente (cero sangrados) en el 84% de las rodillas, el 93% de los codos y el 50% de los tobillos. No se especificó el número de inyecciones que se realizaron.<sup>166</sup> Li et al publicaron buenos resultados con el uso de <sup>186</sup>Re en 29 rodillas. En los primeros 6 meses la desaparición completa de los sangrados (0 hemartros) ocurrió en el 74% de los pacientes.<sup>185</sup> Teniendo en cuenta que estos trabajos no especifica el número de inyecciones llevadas a cabo por articulación, si en nuestros datos sumamos el porcentaje de articulaciones que redujeron completamente los sangrados articulares en cada una de las inyecciones, encontramos cifras similares a las referidas en los estudios mencionados.

En el trabajo de Kavakli se realizaron 105 sinoviortesis radiactivas en 65 pacientes hemofílicos; se trataron 56 rodillas, 24 codos, 23 tobillos y 2 hombros.<sup>163</sup> Todos eran enfermos con hemofilia grave. La media de edad fue de 15,1 años. En cuanto a su procedimiento, tras el consentimiento informado previo, se administró tratamiento sustitutivo 2 horas antes de la inyección, hasta conseguir unos niveles de factor >50%. En pacientes con inhibidor se administró CCPa o rFVIIa. Se seleccionaron enfermos con sinovitis grados II y III. La mejoría en el número de sangrados articulares se consideró excelente (cuando la reducción fue del 100%), buena (cuando la reducción fue del 75-99%), regular (cuando la reducción fue del 50-75%) y mala (cuando la reducción fue menor del 50%). Con un seguimiento de 2 años, el 83% de las articulaciones tratadas se beneficiaron de la sinoviortesis radiactiva, con una significativa reducción de los sangrados. De los 65 pacientes, 59 presentaron

resultados buenos o excelentes tras la primera inyección. Seis enfermos precisaron inyecciones repetidas, con resultados finales satisfactorios.<sup>163</sup>

En el estudio de Mahlangu se trataron 30 articulaciones de pacientes hemofílicos con  $^{90}\text{Y}$ . Todas las articulaciones mostraron una disminución significativa en la frecuencia de sangrados, tras un seguimiento mínimo de 6 meses.<sup>204</sup>

Heim et al trataron 58 rodillas con  $^{90}\text{Y}$ , encontrando una respuesta favorable en el 84% de los pacientes tras un seguimiento de 34 meses.<sup>133</sup> Siegel et al trataron 38 enfermos hemofílicos con sinovitis crónica y hemartros de repetición mediante  $^{32}\text{P}$ .<sup>320</sup> El 78% de las articulaciones tratadas presentaron una mejoría en la movilidad; el 80% mostró una disminución de la frecuencia de sangrado y el 80% mejoró notablemente su calidad de vida (mejoría al caminar, montar en bicicleta, llevar objetos, realizar tareas diarias...).

Como vemos, son muchos los estudios que han sido publicados, demostrando la efectividad de la sinoviortesis radiactiva en términos de reducción de los sangrados articulares. En este sentido nuestro trabajo confirma dichos resultados, pero además demuestra que la sinoviortesis radiactiva también es efectiva para mejorar otros parámetros articulares.

Pocos son los trabajos que analizan otras variables articulares independientes, aparte de los hemartros. Quizás una de las aportaciones más interesantes de este trabajo es haber demostrado que además de la reducción del número de hemartros, la sinoviortesis radiactiva ofrece una mejoría del dolor, del balance articular (BA) y del balance muscular (BM) de la articulación tratada, lo que confiere al paciente la posibilidad de adaptarse mejor a su vida cotidiana.

Es sabido que cuando una articulación está dañada aparece limitación para las AVD. Por ello, cualquier enfermedad que afecte a su función, en este caso la artropatía hemofílica, puede provocar una gran discapacidad desde el punto de vista personal, laboral y social. Ya el estudio de Van Genderen mostró que, independientemente de la edad, el dolor y la movilidad articular fueron los “predictores” más importantes de las limitaciones funcionales.<sup>365</sup>

En este trabajo se ha pretendido dar un enfoque más funcional a los problemas músculo-esqueléticos de la hemofilia. Esto se antoja fundamental desde el punto de vista de la Medicina de Rehabilitación, prestando especial atención a los parámetros articulares, que son determinantes para la función de la extremidad y la calidad de vida de los pacientes. Por otro lado, se han querido aportar datos objetivos de la efectividad de la sinoviortesis radiactiva, en términos de reducción del grosor de la membrana sinovial medido con pruebas de imagen.

Así, si ordenamos todas las variables medidas antes y después de la sinoviortesis radiactiva, en relación al porcentaje de mejoría alcanzado tras dicha técnica, podríamos mencionar lo siguiente:

- ♦ Los hemartros, como ya se ha comentado, pero también el dolor fueron las variables que mostraron una mayor mejoría, con una reducción de la escala de dolor y del sangrado articular de alrededor del 70% para las primeras inyecciones; y de alrededor del 60% para las segundas y terceras inyecciones.

Como ya se ha mencionado, en nuestro estudio se ha constatado una marcada reducción del número de hemartros tras sinoviortesis radiactiva, similar a los resultados obtenidos por otros autores.<sup>5,65,93,117,134,158,163,178,189,265,275,310,322,342,349</sup> Por otro lado, el dolor también ha demostrado mejorar de forma significativa, con un porcentaje de reducción nada despreciable.

Otros autores también han publicado una mejoría del dolor tras la sinoviortesis radiactiva, pero en otros términos. Por ejemplo, en el estudio de Thomas et al, el 74,8% de los pacientes referían dolor antes de la inyección, en comparación con el 28% que lo refería al año del tratamiento.<sup>342</sup>

- ♦ La hipertrofia sinovial valorada clínicamente o con pruebas de imagen también mostró una reducción clara, entorno al 30-40% tras la primera inyección. Aunque la valoración del tamaño sinovial con pruebas de imagen es mucho más exacta que la valoración clínica, observamos que los porcentajes de mejoría son similares, sugiriendo una buena correlación entre la valoración física y la medida ecográfica objetiva. El porcentaje de mejoría fue de alrededor del 30-35% para la segunda inyección. Tras la tercera inyección, la sinovitis clínica mejoró un 20% y un 50% en las mediciones hechas con pruebas de imagen.
- ♦ La escala de exploración clínica de la Federación Mundial de Hemofilia, que valora globalmente la inflamación, atrofia muscular, deformidad axial, crepitación, rango de movimiento, flexo articular e inestabilidad, presentó una mejoría cercana al 20% para la primera inyección; y de aproximadamente el 25% para la segunda y el 13% para la tercera inyección.
- ♦ El balance muscular (BM) también mejoró en flexión y extensión, con porcentajes de mejoría entorno al 10% después de la primera inyección. Las cifras fueron del 7,5% para la segunda. En la tercera inyección mejoró sólo un 3% el BM en extensión, sin que mejorara el BM en flexión. Hay un estudio publicado que propone el uso de valoraciones isocinéticas para cuantificar la fuerza muscular de forma más precisa. Dichas valoraciones permiten, además, medir la eficacia de los programas de tonificación.<sup>64</sup>

- ♦ El balance articular (BA) mostró una mejoría muy escasa, con porcentajes de aumento del recorrido articular de alrededor del 3% tras la primera inyección; y de alrededor del 2% tras las segundas y terceras inyecciones. Una posible explicación para la mejoría, escasa pero significativa, del BA en las articulaciones de nuestra población de pacientes es el alto porcentaje de articulaciones que ya presentaban cambios radiológicos de daño condral. Otros autores también observaron que el BA es el parámetro que menos mejora tras la sinoviortesis radiactiva con diferentes isótopos.<sup>78</sup> Kavakli y Rodríguez-Merchán, publicaron que los codos responden mejor al tratamiento con sinoviortesis radiactiva que otras articulaciones.<sup>163,275</sup> Sin embargo, Heim et al, no evidenciaron mejoría en el rango de movimiento de los codos a largo plazo.<sup>135</sup> En nuestro estudio no hubo diferencias entre los tipos de articulación. En el estudio de Thomas et al, la mayoría de los pacientes mantuvieron o mejoraron el BA, mientras que el 9-15% lo empeoró.<sup>342</sup> Dichos autores refirieron una mejoría del rango de movimiento de 7-9 grados tras 1 año desde la sinoviortesis radiactiva, pero no hicieron referencia al número de inyecciones que fueron necesarias; por otro lado, agruparon los pacientes que mantuvieron o mejoraron el BA, por lo que su trabajo no es comparable con nuestro estudio.<sup>342</sup>
- ♦ La escala radiológica de Pettersson de la Federación Mundial de Hemofilia, que puntúa 8 signos diferentes de daño articular, no mostró mejoría, sino que aumentó su puntuación debido al deterioro articular progresivo propio de la artropatía. Estos datos se repitieron para cada una de las inyecciones articulares. Por otro lado, el tamaño de la muestra (18 articulaciones) no permitió obtener resultados concluyentes. El daño articular en las imágenes radiológicas persistió a pesar de que la clínica hubiera mejorado mucho. De hecho, el empeoramiento de la artropatía forma parte de la historia natural de la enfermedad.<sup>237,246</sup>

En el estudio de Turkmen, en el que se trataron 32 articulaciones con  $^{90}\text{Y}$ , y  $^{186}\text{Re}$ , las medidas del rango del movimiento articular y las escalas radiológicas no mostraron mejoría significativa tras la sinoviortesis radiactiva.<sup>349</sup> Estos hallazgos coinciden parcialmente, con los observados en nuestro estudio. Habitualmente no hay cambios en la puntuación radiológica tras el procedimiento, incluso cuando la respuesta clínica es satisfactoria.<sup>163</sup>

Otras publicaciones han analizado las variables articulares de forma conjunta. Un estudio que incluyó 45 rodillas, 12 codos y 9 tobillos tratados con  $^{90}\text{Y}$  (5 mCi en rodilla y 3 mCi en codo y tobillo) entre 1994 y 1999 encontró una edad media de 21 años. En él se midieron los hemartros, la reducción de la membrana sinovial con ecografía y la mejoría de la función articular. Los resultados se valoraron en relación al número de variables que mejoraron. Se obtuvieron un 17,7% de resultados excelentes, un 22,2% de resultados buenos, un 33,3% de resultados regulares y un 26,6% de resultados malos.<sup>275</sup>

También se han descrito resultados satisfactorios de sinoviortesis radiactiva con **otros isótopos**, como el Fosfato crómico-32 para las articulaciones grandes y el Samario-153 para las articulaciones de tamaño intermedio. También se ha usado el complejo Holmio-166-chitosan.

Varios autores han publicado resultados satisfactorios con fosfato crómico-32 ( $^{32}\text{P}$ ).<sup>231,320,322</sup> El más reciente es el de Mortazavi et al, que concluye que el  $^{32}\text{P}$  es un radioisótopo alternativo para reducir el número de hemartros, mejorar la función articular y mejorar la calidad de vida.<sup>231</sup> En ese estudio se trataron 53 pacientes con coagulopatía, incluyendo 46 rodillas, 8 tobillos y 1 codo. La edad de los enfermos en el momento de la inyección fue de 6-28 años (media 16). Tras firmar el consentimiento informado se inyectó 1 mCi en rodillas y 0,5 mCi en codos y tobillos; en niños se aplicó la mitad de dosis que en los adultos. Se clasificó la respuesta como excelente,



buena, regular y mala en función de la reducción del hemartros, la función articular y la sinovitis. El porcentaje de reducción de hemartros a los 6 meses fue del 26% para la reducción total y del 31% para la reducción del 75-99%. La frecuencia de reducción de hemartros fue del 84% en pacientes tratados con diferentes estadios radiológicos de la enfermedad. Cuando se recogió el BA (39 articulaciones), 11 mejoraron, 22 no se modificaron y 7 empeoraron. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la escala radiológica o clínica; tampoco en cuanto al dolor, aunque si se demostró una cierta tendencia ( $p=0,066$ ). Al comparar el dolor con la artropatía se observó que casi todos los niveles de artropatía mejoraron el dolor de forma casi estadísticamente significativa. En los pacientes que precisaron 3 inyecciones, estas se realizaron en un periodo de tiempo de 11-42 meses. Finalmente, 2 articulaciones precisaron sinovectomía abierta y otra una sinovectomía artroscópica.<sup>231</sup>

Por otro lado, Calegaro et al publicaron un estudio con 31 pacientes hemofílicos, de edad media 20,6 años, tratados con Samario-153-hidroxiapatita (<sup>153</sup>Sm-HA) a dosis de 185 MBq y analizados 1 año después en términos de dolor, sinovitis, BA, hemartros, circunferencia articular y reducción del uso de factor.<sup>48</sup> La respuesta se clasificó como 1) buena: reducción de las manifestaciones en un 70-100%, 2) regular: reducción significativa del 40-70% y 3) mala: no reducción o discreta reducción del 0-40%. En total se trataron 36 codos, 24 tobillos, 15 rodillas, 1 hombro y 2 caderas. Cuatro de 31 pacientes manifestaron dolor local el primer día de la inyección. La reducción de los hemartros fue del 82% en tobillos, del 78% en codos y del 30% en rodillas. Los porcentajes al año, con respecto a las articulaciones que tuvieron una buena respuesta fue el siguiente: 87,5% en tobillos, 75% en codos y 40% en rodillas. Globalmente hubo un mayor porcentaje de buenos resultados en los pacientes mayores de 18 años que en los menores. Los resultados en codos y tobillos fueron similares a los de otros estudios en los que se usó otro

tipo de radioisótopo. Los autores concluyeron que el uso de  $^{153}\text{Sm}$ -HA es útil para el tratamiento de articulaciones de tamaño intermedio (codos y tobillos) y menos efectivo para articulaciones grandes. El motivo de esto parece ser la corta penetración de la energía beta en los tejidos blandos; por ello en la rodilla son preferibles materiales con mayor energía como el  $^{90}\text{Y}$ . En todas las inyecciones la gammagrafía demostró una distribución homogénea del isótopo, sin depósitos puntuales.<sup>48</sup>

Cho et al han publicado un estudio, en el que usaron el complejo Holmio-166-chitosan en 58 articulaciones de 53 pacientes hemofílicos; la dosis media fue de 170,2 MBq (74–555 MBq).<sup>59</sup> Se incluyeron pacientes en diferentes estadios clínicos. Su edad media fue de 13,8 años. Se trataron 19 codos, 31 tobillos y 8 rodillas, con un seguimiento de 33 meses. Se recogió una mejoría en la frecuencia de sangrados, que pasó de 3,76 a 0,47 hemartros por mes en los codos, de 5,87 a 1,12 en las rodillas y de 3,62 a 0,73 en los tobillos. Los autores recogieron un descenso significativo en la necesidad de tratamiento sustitutivo con factor. No observaron cambios en cuanto al balance articular. No se registraron complicaciones, por lo que su conclusión fue que la sinoviortesis radiactiva usando  $^{166}\text{Ho}$ -chitosan es una opción de tratamiento recomendable para la sinovitis hemofílica.<sup>59</sup>

Cuando los isótopos no estén disponibles o su uso esté contraindicado, la sinoviortesis con **agentes químicos** es una opción a tener en cuenta. Varios autores han publicado resultados satisfactorios con rifampicina, ácido ósmico y clorhidrato de oxitetraciclina, entre otros.

La sinoviortesis con rifampicina parece ofrecer resultados satisfactorios en cuanto a la reducción de los hemartros,<sup>95</sup> el dolor y mejorar el rango de movimiento.<sup>260</sup> Sin embargo, su uso resulta muy

doloroso y además requiere una inyección semanal durante varias semanas consecutivas para que sea efectivo.

Molho et al trataron 100 pacientes con ácido ósmico y 90 con diferentes radioisótopos. A los 6 meses de la sinoviortesis el 44% de los enfermos tratados con ácido ósmico y el 81% de los pacientes del grupo tratado con radioisótopos obtuvieron resultados buenos o excelentes; además, dichos resultados se mantuvieron a largo plazo. Los mejores resultados se lograron en pacientes con escala radiológica previa a la sinoviortesis menor de siete.<sup>225</sup>

La sinovectomía química con clorhidrato de oxitetraciclina (Emicine®) es otra opción que parece ofrecer resultados satisfactorios. Requiere una inyección semanal durante 3 semanas y una dosis de refuerzo al mes. Según la publicación de Fernández-Palazzi et al, parece mejorar el dolor y el rango de movimiento. Por tanto, supone una opción de tratamiento para pacientes con sinovitis hemofílica.<sup>98</sup>

### **¿Es el hemartros la variable más determinante?**

Clásicamente se ha valorado la efectividad de la sinoviortesis radiactiva en función de la reducción del número de sangrados. Esto es debido al efecto directo del radioisótopo sobre la membrana sinovial, que reduce los capilares sangrantes y disminuye las hemorragias intra-articulares. Sin embargo, como hemos demostrado en este estudio, la sinoviortesis radiactiva es un procedimiento efectivo para mejorar no sólo el número de hemartros, sino también otras variables articulares que condicionan una mejor función articular.

Puesto que teóricamente la radiación causa fibrosis en el tejido conectivo subsinovial, afectando el complejo sistema vascular y obstruyendo algunos vasos sanguíneos, parece lógico pensar que el

efecto más directo sea el de reducir los sangrados. Por tanto, cabría la posibilidad de que el resto de variables mejorasen porque mejoran los sangrados. En nuestro análisis hemos observado que en el 75-100% de los casos es así. Es decir, cuando mejoraron las variables (dolor, BA, BM o tamaño sinovial), también había mejorado el número de hemartros. Sin embargo, en el 0-25% de los casos mejoró alguna de estas variables a pesar de no haber mejorado los hemartros. Estos hallazgos pueden hacer pensar que la mejoría de las demás variables podría venir condicionada por la mejoría del hemartros, que por otro lado, desde el punto de vista fisiopatológico, parece lógico.

Sabemos que las variables articulares siguen mejorando de forma significativa tras la segunda y terceras inyecciones del radioisótopo. Sin embargo, también hemos observado que el número de variables combinadas que mejoraron fue cada vez menor en función de las inyecciones sucesivas. Así, tras la primera inyección la mayoría de las articulaciones (63%) mostraron mejoría en 3 ó 4 variables. Tras la segunda inyección la mayoría de las articulaciones (44%) mostraron mejoría en 3 variables. Tras la tercera inyección la mayoría de las articulaciones (45,5%) mejoraron sólo en una variable.

Por otro lado, no podemos afirmar que la repuesta (mejoría o no) de una variable tras la inyección articular condicione la misma respuesta en inyecciones sucesivas. Por ejemplo, si una articulación ha mejorado en cuanto al dolor en la primera inyección puede no mejorar en la segunda y viceversa; esto fue así para las cinco variables. Esta observación no puede compararse con otras publicaciones, puesto que no se han encontrado estudios al respecto.

**Exploración de variables (de los pacientes, de las articulaciones y de las inyecciones) que pueden influir en la efectividad de la sinoviortesis radiactiva**

En este trabajo hemos analizado si algunas variables del paciente, de la propia articulación o de las técnicas de inyección pueden estar relacionadas con una mejor o peor respuesta a la sinoviortesis radiactiva.

Respecto a la **reducción del número de hemartros**, en nuestro estudio, se encontró una relación estadísticamente significativa entre la mejoría de los sangrados articulares a los 6 meses tras la inyección del radioisótopo y las variables, edad media y hemicuerpo. Estas variables que mostraron significación estadística son independientes. La relación se mostró sólo en las primeras inyecciones de radioisótopo; en las segundas y en las terceras no se repitió.

En cuanto a la edad media, hemos visto que el número de hemartros tras la sinoviortesis radiactiva se reduce más en los pacientes de menor edad que en enfermos de mayor edad. Ya ha sido publicado antes que los resultados en pacientes mayores no fueron tan satisfactorios como en enfermos jóvenes.<sup>163</sup> Otros estudios también coinciden en que la sinoviortesis radiactiva es más eficiente en pacientes jóvenes y que su efectividad disminuye con la edad.<sup>41,87</sup>

Por otro lado, parece que las articulaciones izquierdas mejoren más con respecto al número de hemartros que las derechas. No se han encontrado en la bibliografía datos que justifiquen este hecho. Posiblemente se deba al mayor uso y a microtraumatismos a los que son sometidos los miembros derechos, debido al predominio de individuos diestros en la población general (90%).

Respecto a la mejoría de los sangrados articulares hemos observado otros datos, que no siendo estadísticamente significativos,

consideramos clínicamente relevantes, son los que se describen a continuación.

1. Todas las articulaciones de pacientes con inhibidor circulante mejoraron en cuanto al número de hemartros frente a los que no tenían inhibidor. Estos hallazgos coinciden con otras series que han publicado que los resultados en cuanto a la mejoría del número de hemartros fueron similares en los enfermos con y sin inhibidor.<sup>229,241,258,342</sup>

La dificultad para controlar la hemorragia en los pacientes con inhibidor, hace que los problemas ortopédicos sean más intensos en los enfermos con inhibidor.<sup>51,229</sup> En un estudio publicado recientemente, que comparó pacientes con y sin inhibidor se demostró que los parámetros de hospitalización, dolor, necesidad de ayudas para la marcha, uso de silla de ruedas, escalas clínico-radiológicas y artropatía eran significativamente mayores en el primer grupo de enfermos.<sup>228</sup> Actualmente, bajo cobertura hemostática, los pacientes con inhibidor pueden ser sometidos a los procedimientos quirúrgicos necesarios, con altas expectativas de éxito.<sup>286</sup> Ya había sido demostrado que los enfermos con inhibidor pueden someterse a sinoviortesis radiactiva con resultados excelentes y un mínimo riesgo de complicaciones.<sup>284</sup> Incluso algunos autores afirman que la sinoviortesis radiactiva es de elección en enfermos con inhibidor y que permite conseguir una adecuada fibrosis sinovial en una sesión de tratamiento.<sup>241,288</sup>

2. Todas las articulaciones sin artropatía mejoraron con respecto al número de hemartros frente a los que ya habían desarrollado artropatía. Además, ninguna articulación sin artropatía precisó una tercera inyección. Algunos trabajos han publicado que la sinoviortesis radiactiva es más eficiente en pacientes con poco daño articular y que su efectividad disminuye con la progresión de la artropatía hemofílica.<sup>41,87</sup> Otro estudio indica que los mejores resultados se

obtuvieron en enfermos con escala radiológica previa a la sinoviortesis radiactiva menor de siete.<sup>225</sup> También se ha recomendado que la sinoviortesis debe ser llevada a cabo preferentemente, antes del inicio de los signos radiológicos de artropatía hemofílica.<sup>94</sup>

Por otro lado, ya hemos descrito que, nuestro estudio ha constatado una reducción estadísticamente significativa del número de hemartros tras la sinoviortesis radiactiva, también en aquellas articulaciones que ya presentaban signos de artropatía.

En nuestra serie hubo un elevado número de articulaciones que ya presentaban cambios radiológicos. Considerando que dichas articulaciones, también presentaban signos de sinovitis, se sometieron a sinoviortesis radiactiva. Los resultados en cuanto a la reducción de los sangrados no fueron diferentes al resto de articulaciones.

Esto coincide con lo publicado por Türkkan et al, que trataron con sinoviortesis radiactiva 30 articulaciones de pacientes jóvenes (media 12,3 años) con sinovitis, que además habían desarrollado artropatía (al menos estadio II de la escala radiológica de Arnold y Hilgartner); todos ellos mostraron una marcada reducción de la frecuencia de sangrados y una mejoría de la calidad de vida.<sup>348</sup>

Por tanto, no encontramos relación entre la puntuación radiográfica y la respuesta de los sangrados, de acuerdo con otros autores que también sugieren que la sinoviortesis radiactiva puede usarse con éxito en articulaciones con artropatía.<sup>231,322,342,349</sup> Mientras algunos estudios no encuentran beneficio en el uso de sinoviortesis radiactiva en articulaciones con cambios radiográficos.<sup>78,93,310</sup>

3. Las articulaciones de los pacientes que realizaban una actividad deportiva suave/moderada, mejoraron porcentualmente más en cuanto a su número de hemartros (61,5%) que aquellos que no realizaban actividad física de forma regular (35,9%). El estudio de Sayago et al, apoya esta tendencia, ya que dichos autores sometieron a sus enfermos a sinoviortesis radiactiva con Samario-153, obteniendo una reducción del número de hemartros mensuales de 3,15 a 1,03; en pacientes que realizaban una actividad física tres veces por semana tras la sinoviortesis radiactiva, el número de hemartros se redujo a 0,39 por mes.<sup>308</sup>

Además, diversos autores han mencionado los beneficios del ejercicio físico en pacientes con hemofilia. Es sabido que el ejercicio mejora la sensación de bienestar, la autoconfianza, la liberación de endorfinas y reduce los niveles de ansiedad y estrés. También aumenta la fuerza, la flexibilidad, el equilibrio y la propiocepción, que son factores preventivos de lesión. Por otro lado, reduce el riesgo de diabetes, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, osteoporosis y ciertos tipos de cáncer.<sup>46,377</sup>

Respecto a la **mejoría del dolor**, en nuestro estudio encontramos relación estadísticamente significativa entre la mejoría del dolor tras la sinoviortesis radiactiva y las siguientes variables: tipo de articulación y hemicuerpo de dicha articulación. Estas variables que mostraron significación estadística son independientes. La relación se mostró sólo en las primeras inyecciones de radioisótopo, mientras que en las segundas y terceras no se repitió.

En cuanto al tipo de articulación, parece que tras la 1ª inyección de radioisótopo hay un menor porcentaje de rodillas que mejoran el dolor (44,2%) frente a los codos y tobillos (68,8% y 77,8% respectivamente). Esto posiblemente se relacione con el hecho de que la rodilla es una articulación grande, compleja y de carga. No hemos encontrado datos en la bibliografía que justifiquen este hallazgo,



aunque podría tener relación con el hecho de que la rodilla ha sido descrita como la articulación diana más frecuente entre pacientes con hemofilia.<sup>278</sup>

En cuanto al hemicuerpo, parece que el dolor mejoró más en las articulaciones izquierdas que en las articulaciones derechas. No se han encontrado en la bibliografía datos que justifiquen el hecho de que las articulaciones izquierdas mejoren más el dolor que las derechas. Posiblemente la explicación sea la misma que para la mejoría de los sangrados articulares; es decir, el mayor uso y los microtraumatismos sobre los miembros dominantes, ya que el 90% de la población española es diestra.

Por otro lado, en nuestro estudio, las articulaciones con artropatía también mejoraron su dolor. La experiencia de Erken con <sup>90</sup>Y también mostró una reducción del dolor, independientemente del grado de artropatía. Sin embargo, el dolor parece reducirse menos cuanto más avanzada sea la artropatía, porque se asocia a un dolor de tipo artrósico más intenso.<sup>81</sup>

En cuanto al **aumento del balance articular**, encontramos en nuestra serie una relación estadísticamente significativa entre la mejoría de los recorridos articulares y las variables grado de hemofilia y tipo de articulación. La relación se mostró sólo en las primeras inyecciones de radioisótopo, no apareciendo para las segundas y terceras inyecciones.

Según el grado de hemofilia, observamos que entre las articulaciones que mejoraron el BA, había un mayor porcentaje de articulaciones de pacientes con hemofilia moderada, respecto a aquellas de enfermos con hemofilia grave, pudiendo relacionarse esto con el mayor deterioro articular en los grados avanzados de hemofilia. Es sabido que los pacientes con hemofilia moderada tienen menos hemartros y un menor grado de artropatía a largo plazo.<sup>362</sup> Pero que sin un

tratamiento adecuado, pueden desarrollar artropatía, que habitualmente es menos frecuente e incapacitante que en enfermos con formas graves. En un estudio de Rodríguez-Merchán et al, también se constató que los mejores resultados de la sinoviortesis radiactiva se obtuvieron en los pacientes más jóvenes y en aquellos que presentaban un grado moderado de sinovitis.<sup>275</sup>

En cuanto al tipo de articulación, observamos que los tobillos mejoraron menos el BA que los codos o las rodillas tras la primera inyección. Sin embargo tras la segunda inyección fueron las rodillas y los tobillos los que mejoraron menos el BA respecto a los codos. Esta relación no se demostró para la tercera inyección. En un estudio, con pacientes hemofílicos menores de 20 años, la articulación más afectada fue el tobillo.<sup>114</sup> La frecuencia de hemartros en el tobillo se ha atribuido a que es la articulación más traumatizada. Por otro lado, la repetida mejoría del BA en codos, podría relacionarse con el hecho de que no es una articulación sometida a carga. Estos datos coinciden con los estudios de Kavakli et al y de Rodríguez-Merchán et al, en los que el BA de los codos mejoró más tras la sinoviortesis radiactiva, en relación a otros tipos de articulación.<sup>163,275</sup> Sin embargo, Heim et al, no evidenciaron mejoría en el rango de movimiento de los codos a largo plazo.<sup>135</sup>

Respecto a la **mejoría del balance muscular**, los análisis de nuestro estudio han mostrado una relación estadísticamente significativa entre la mejoría del balance muscular y la modalidad de tratamiento hematológico. Esta relación se mostró sólo en las primeras inyecciones de radioisótopo, no evidenciándose en las segundas y terceras.

En cuanto al tipo de tratamiento hematológico, parece que de las articulaciones que mejoraron el balance muscular, un alto porcentaje correspondía a articulaciones de pacientes tratados a demanda, frente a los tratados con profilaxis secundaria. Por otro lado, la

profilaxis protege la progresión de la artropatía, aunque no actúa sobre las estructuras musculares. No hemos encontrado datos en la bibliografía que pueda justificar estos hallazgos; podrían explicarse por el hecho de que los enfermos con modalidad de tratamiento hematológico a demanda tienen un estilo de vida más sedentario y en consecuencia un mayor desacondicionamiento muscular. Por otro lado, cuando se les somete al tratamiento local con sinoviortesis radiactiva toleran mejor los programas de musculación y hacen una vida más activa.

La tesis de Gomis Bataller refleja que los pacientes afectados de hemofilia A y en tratamiento a demanda muestran una mayor atrofia muscular y una menor fuerza que los sujetos que no padecen la enfermedad. En los primeros se aplicó un programa de electroestimulación muscular de 8 semanas (en bíceps braquial) llegando a igualar los valores del grupo sano.<sup>123</sup>

Hoy en día no cabe duda de que la profilaxis es el tratamiento de elección para los pacientes con hemofilia grave. El primer ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado que evaluó la progresión de la artropatía hemofílica en niños estadounidenses con hemofilia A y tratados con profilaxis (25 UI/Kg a días alternos) *versus* demanda (40 UI/kg al inicio del sangrado, 20 UI/kg a las 24 h y luego cada 48h hasta la recuperación) fue publicado por Manco-Johnson et al en el *New England Journal of Medicine* (estudio JOS= *US Joint Outcome Study*).<sup>211</sup> Se analizaron 65 enfermos menores de 30 meses con hemofilia grave, seguidos hasta los 6 años de edad. La profilaxis resultó en un menor número significativo de hemartros anuales y en una reducción del 83% del riesgo de daño articular detectado en RM. Se encontraron también otros hallazgos sorprendentes: el 14% de las articulaciones dañadas no había presentado hemartros reconocidas durante el periodo de estudio y el 57% había presentado 10 ó menos hemartros. El daño cartilaginoso y la pérdida ósea fueron observados más frecuentemente que la

inflamación sinovial, mediante RM. Esto sugiere que la exposición a mínimas cantidades de sangre son suficientes para producir daño articular. Los autores no mencionaron otros problemas de la articulación que pudieran condicionar el daño articular.<sup>211</sup>

Centrándonos en la **disminución del tamaño sinovial** (medido en pruebas de imagen), observamos una relación significativa entre la mejoría del tamaño sinovial y las variables práctica deportiva y complicaciones tras inyección. Esta relación se mostró sólo en las primeras inyecciones de radioisótopo, no repitiéndose en las segundas y terceras inyecciones.

Respecto a la práctica deportiva, las articulaciones de pacientes que no practicaban deportes, parecieron mejorar más en cuanto al tamaño sinovial que las articulaciones de enfermos que sí realizaban alguna actividad física regular. Este hallazgo no parece tener relevancia clínica significativa, teniendo en cuenta que los pacientes que realizaban actividad física suave o moderada sangraron menos tras la sinoviortesis radiactiva que aquellos que no hacían ejercicio.

El estudio de Nuss et al, en el que estudiaron radiografías y RM de pacientes tratados con  $^{32}\text{P}$ , constató que la persistencia del grosor sinovial tras la sinoviortesis radiactiva no tuvo correlación con la frecuencia de sangrados, ni con los resultados clínicos.<sup>238</sup>

Por otro lado, sabemos que en condiciones normales los sinoviocitos son las células encargadas de sintetizar y segregar componentes del líquido sinovial, que interviene en la nutrición y lubricación articular. Y que el calor y el ejercicio estimulan la secreción y producción de líquido, disminuyendo el estrés articular.<sup>257</sup> Por tanto en pacientes con y sin hemofilia que realizan ejercicio, el objetivo es favorecer la nutrición del cartílago y lubricar la articulación.<sup>194</sup>

En los enfermos con hemofilia, los beneficios de la actividad física, en sus diferentes formas, superan a sus riesgos. La participación en actividades físicas desde una edad temprana es fundamental para desarrollar capacidades psicomotoras y adoptar un estilo de vida activo.<sup>377</sup>

La artropatía hemofílica, que afecta predominantemente a los miembros inferiores, influye en el control postural, la bipedestación y la marcha. El estilo de vida sedentario influye en el estado muscular y articular de estos pacientes. Gallach et al, demostraron que en los enfermos hemofílicos con artropatía el control postural estaba disminuido durante el test de apoyo monopodal.<sup>109</sup> También demostraron que los hemofílicos sin artropatía tenían un peor control postural que el grupo control, sugiriendo alteraciones biomecánicas que puede incrementar el riesgo de caídas y la incidencia de procesos degenerativos a lo largo del tiempo. Por tanto, para mejorar estos parámetros, es necesario aumentar los niveles de actividad física en personas con hemofilia.<sup>109</sup>

Existe una relación estadísticamente significativa entre la ausencia de complicaciones y la reducción del tamaño sinovial, medido con pruebas de imagen. De las articulaciones que no redujeron su tamaño sinovial, un alto porcentaje había presentado alguna complicación tras la inyección. Parece lógico pensar que las incidencias durante o después de la inyección puedan impedir al isótopo realizar su efecto sobre el tejido sinovial.

Por otro lado, el tipo de isótopo utilizado no mostró diferencias significativas en cuanto a la disminución del tamaño sinovial. Cuando nos fijamos únicamente en las sinoviortesis radiactiva realizadas en codos y tobillos, en las que se usaron ambos isótopos radiactivos (excluyendo las rodillas, en las que sólo se usó <sup>90</sup>Y), observamos que respondieron satisfactoriamente tanto las articulaciones tratadas con <sup>186</sup>Re como las articulaciones tratadas con <sup>90</sup>Y. El motivo de pasar del

$^{90}\text{Y}$  al  $^{186}\text{Re}$  en las articulaciones de tamaño intermedio, fue la mayor seguridad del  $^{186}\text{Re}$ , ya que el poder de penetración terapéutico del  $^{186}\text{Re}$  es de 1 mm, alcanzando la sinovial de manera más apropiada, aunque con el mismo grado de eficacia.<sup>62</sup> Esto coincide con el estudio de Kavakli, que usó sinoviortesis radiactiva en articulaciones de tamaño intermedio (codo y tobillo), siendo los resultados satisfactorios tanto con el uso del  $^{90}\text{Y}$  como del  $^{186}\text{Re}$ , aunque el  $^{186}\text{Re}$  produjo menos efectos secundarios que el  $^{90}\text{Y}$ .<sup>164</sup>

### **Valoración de las variables que pueden relacionarse con el número total de inyecciones de radioisótopo necesarias**

Respecto al **número total de inyecciones necesarias**, nuestro análisis refleja que las rodillas necesitaron significativamente más inyecciones repetidas (media de 1,8) que el codo o el tobillo (medias de 1,3 y 1 respectivamente). Dicho de otra manera, el 55,4% de las rodillas precisaron segundas y terceras inyecciones, frente al 24,25% de los codos y el 8,3% de los tobillos, con diferencias significativas desde el punto de vista estadístico. Ya existen estudios que afirman que la rodilla es la articulación diana en la mayoría de los pacientes.<sup>278</sup> El resto de las variables de enfermos y generales de las articulaciones no mostraron relación con la necesidad de más o menos inyecciones de isótopo radiactivo.

Además, hemos podido confirmar la relación entre el mayor tamaño de la sinovial antes de la sinoviortesis radiactiva y la mayor necesidad de someterse a inyecciones repetidas. Estos hallazgos coinciden con los observados previamente por Heim et al, que publican que si la sinoviortesis radiactiva se realiza antes de que se desarrolle una gran hipertrofia sinovial, entonces una sola inyección será suficiente. En algunos pacientes hay una mejoría tras la primera

inyección, aunque el resultado final no es curativo, necesitando por tanto una segunda o tercera inyección.<sup>136</sup>

Por otro lado, algunos autores han publicado que el grado de sinovitis es el factor pronóstico de respuesta más importante. En un estudio se utilizó <sup>90</sup>Y, y posteriormente <sup>186</sup>Re para tratar pacientes con sinovitis de grado II-III y hemofilia grave, en articulaciones de tamaño intermedio (hombro, codo y tobillo) y se valoró la reducción del número de sangrados a los 6 meses de la inyección respecto a los 6 meses previos. Los resultados fueron satisfactorios para ambos isótopos. Los autores concluyeron que el grado de sinovitis parece ser el parámetro más importante para determinar el resultado final.<sup>163,275</sup>

Por el contrario, y coincidiendo con otros trabajos,<sup>237</sup> en nuestro estudio, no hemos encontrado datos para afirmar que el mayor tamaño sinovial previo a la inyección condicione una peor respuesta de las variables articulares tras la sinoviortesis radiactiva. Es decir, la respuesta a la sinoviortesis radiactiva fue satisfactoria, independientemente del grado de sinovitis. Sin embargo, hemos registrado que en los casos con mayor grado de hipertrofia sinovial puede ser necesario un mayor número de inyecciones.

En definitiva, a pesar de los avances actuales en el tratamiento hematológico profiláctico, hoy en día, la sinovitis hemofílica sigue afectando a un gran número de pacientes.<sup>147,163,231,277,289</sup>

El presente estudio describe una amplia cohorte de enfermos hemofílicos con sinovitis crónica tratados con sinoviortesis radiactiva (<sup>90</sup>Y en rodillas y <sup>186</sup>Re en codos y tobillos) y demuestra su efectividad para mejorar los hemartros, el dolor, el balance articular, el balance muscular y el grado de hipertrofia sinovial. Por otro lado, como ya sugerían algunas publicaciones, se confirma que el procedimiento es efectivo en todos los grupos de pacientes, independientemente del tipo y gravedad de la hemofilia, de la

presencia de inhibidor circulante, del tipo de articulación, del grado de sinovitis y de la presencia de artropatía.

Por tanto, parece que la sinovectomía radiactiva es el método de elección para la sinovitis hemofílica, de acuerdo con otros autores.<sup>189,277,310,322</sup>





## **6. CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

- 1) La sinoviortesis radiactiva es un procedimiento sencillo, efectivo y seguro para el tratamiento de la sinovitis crónica hemofílica.
- 2) El uso de Itrio-90 y Renio-186 ha demostrado mejorar: la frecuencia de los sangrados, el dolor, el grosor sinovial, la puntuación de la escala clínica de la Federación Mundial de Hemofilia, el balance muscular y el rango de movimiento, parámetros que determinan la funcionalidad del miembro. No presenta eficacia sobre el estadio radiológico.
- 3) Los parámetros mencionados mejoran de forma independiente en cada una de las inyecciones intra-articulares con radioisótopo.
- 4) La sinoviortesis radiactiva es efectiva en todos los grupos de pacientes, y no muestra relación con la presencia de inhibidor circulante, el tipo de articulación, el grado de hipertrofia sinovial y la presencia de artropatía.
- 5) En la actuación sobre la sinovitis hemofílica de las rodillas o cuando existe un mayor grado de hipertrofia sinovial, es necesario realizar de forma sucesiva un mayor número de inyecciones intra-articulares del isótopo.



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Aguilar C, Lucía JF. Virus in hemophilia: current status and future perspectives. *Sangre (Barc)* 1996; 41:141-5.
2. Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand* 1965; Suppl 77:3-132.
3. Ahlberg A, Mikulowski P, Odelberg-Johnson O. Intra-articular injection of radioactive gold in treatment of chronic synovial effusion in the knee. *Acta Rheumatol Scand* 1969; 15:81-9.
4. Ahlberg A. Synoviorthesis with radioactive gold in hemophilia. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1977; 44:41-4.
5. Ahlberg A, Pettersson H. Synoviorthesis with radioactive gold in hemophiliacs. Clinical and radiological follow-up. *Acta Orthop Scand* 1979; 50:513-7.
6. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med* 1994; 236:391-9.
7. Aledort LM. History of haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 5):1-2.
8. Alioglu B, Ozsoy H, Koca G, Dallar Y. The effectiveness of radioisotope synovectomy for chronic synovitis in Turkish pediatric haemophiliacs. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):80 (abstract 12 PO 57).

9. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321:1494-500.
10. Anderson A, Forsyth A. Trastornos hemorrágicos. *Deporte y Ejercicio*. National Hemophilia Foundation, 2006.
11. Andrade L, Yarinsueca J. Artropatía hemofílica. *Revista Peruana de Reumatología*. 1995; 1:53-9.
12. Antonarakis SE, Kazazian HH, Gitschier J, Hutter P, de Moerloose P, Morris MA. Molecular etiology of factor VIII deficiency in hemophilia A. *Adv Exp Med Biol* 1995; 386:19-34.
13. Aparisi F, Querol F, Aznar JA, Beltrán J, Cifrián C, Miguel C. Diagnóstico por la imagen en hemofilia (Imaging diagnosis in haemophilia). *Rev Iberoam Tromb Hemostasia* 2001; 14:220-7.
14. Aparisi F, Querol F. Resonancia magnética en la hemofilia. *Haematológica* 2006; 91 (Suppl 4): 30-5.
15. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977; 59:287-305.
16. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J*. 1979;1:469-70.
17. Asencio J, Rospide P, Schved J. Ankle prosthesis in hemophilia. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):76 (Abstract 12 FP 35)
18. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999; 105:1109-13.
19. Astermark J. When to start and when to stop primary prophylaxis in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9 (Suppl 1):32-6.
20. Ayral X. Chemical synoviorthesis with osmic acid in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7 (Suppl 2):20-5.

21. Aznar JA, Querol F, Gorina E, Tusell JM. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia* 2000; 6:170-6.
22. Aznar JA, Querol F. Lesiones musculoesqueléticas en hemofilia: hemartrosis. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 2001; 14:50-7.
23. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, Pérez R, Batlle J, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia* 2009; 15:665-75.
24. Barrenechea E, Navarra S, Chua M. Evaluation of the efficacy of radiosynovectomy with hemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2):80-90.
25. Battistella LR. Multidisciplinary Aspects of rehabilitation in developing countries. En: Sohail MT, Heijnen L, eds. *Comprehensive Haemophilia Care in Developing Countries*. Feroz Sons (PVT) Ltd, Lahore, 2001: 178-87.
26. Beeton K, Neal D, Lee C. An exploration of health-related quality of life in adults with haemophilia – a qualitative perspective. *Haemophilia* 2005; 11:23-32.
27. Beltrame L, Sayago M, Almeida J. The influence of sports education on changing behavior of persons with hemophilia and von Willebrand disease. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):93 (Abstract 14 PO 14)
28. Bernabeu-Taboada D, Martín-Hervás C. Sonography of haemophilic joints. En: Rodríguez-Merchán EC, ed. *The Haemophilic Joints: New Perspectives*. Wiley-Blackwell, Oxford, 2003:30-35.
29. Berntorp E. The treatment of haemophilia, including prophylaxis, constant infusion and DDAVP. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9:259-71.
30. Berntorp E, Astermark J, Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, Giangrande PL, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia* 2003; 9 (Suppl 1):1-4.
31. Berntorp E, Michiels JJ. A healthy hemophilic patient without arthropathy: from concept to clinical reality. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29:5-10.



32. Berntorp E, Gomperts E, Hoots K, Wong WY. The next generation of hemophilia treatment specialists. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32 (Suppl 2):39-42.
33. Berntorp E, De Moerloose P, Ljung CR. The role of prophylaxis in bleeding disorders. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 5):189-93.
34. Betsy M, Gilbert MS. Haemophilic haemarthrosis. En: Rodríguez-Merchán EC, ed. *The Haemophilic Joints: New Perspectives*. Wiley-Blackwell, Oxford, 2003:17-19.
35. Biss TT, Chan AK, Blanchette VS, Iwenofu LN, Mclimont M, Carcao MD. The use of prophylaxis in 2663 children and adults with haemophilia: results of the 2006 Canadian national haemophilia prophylaxis survey. *Haemophilia* 2008; 14:923-30.
36. Bithell TC. Hereditary coagulation disorders. En: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 9ª edición. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993:1422-1472.
37. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, Short L, Jankovic N, De Kleijn P, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia – a global perspective. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 5):136-45.
38. Boerbooms AM, Buijs WC, Danen M, Van de Putte LB, Vandenbroucke JP. Radio-synovectomy in chronic synovitis of the knee joint in patients with reumathoid arthrits. *Eur J Nucl Med* 1985; 10:446-9.
39. Brackmann HH, Schwaab R, Effenberger W, Hess L, Hanfland P, Oldenburg J. Antibodies to factor VIII in hemophilia A patients. *Vox Sang* 2000; 78 (Suppl 2):187-90.
40. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco-Johnson M, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood* 1994; 83:2428-35.
41. Brecelj J, Bole V, Benedik-Dolnicar M, Grmek M. The co effect of prophylaxis and radiosynovectomy on bleeding episodes in haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2008; 14:513-7.

42. Breen FA Jr, Tullis JL. Prothrombin concentrates in treatment of Christmas disease and allied disorders. *JAMA* 1969; 208:1848-52.
43. Brettler DB. Inhibitors in congenital haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9:319-29.
44. Brown SA, Aledort LM, Lee CA et al. Optimal treatment régimens for patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 2001; 7:313-20.
45. Buxbaum NP, Ponce M, Saidi P, Michaels LA. Psychosocial correlates of physical activity in adolescents with haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16:656-61.
46. Buzzard BM. Exercise, sport and education in haemophilia. En: Buzzard BM, Beeton K, eds. *Physiotherapy Management in Haemophilia*, Wiley-Blackwell, Oxford, 2000: 65-76.
47. Buzzard BM. Physiotherapy, rehabilitation and sports in countries with limited replacement coagulation factor supply. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 2):44-6.
48. Calegario JU, machado J, De Paula JC, De Almeida JSC, Casularis LA. Clinical evaluation after 1 year of 153-samarium hydroxyapatite synovectomy in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2009; 15:240-6.
49. Carcao MD, Aledort L. Prophylaxis in the haemophilia population-optimizing therapy. *Haemophilia* 2007; 13:227-32.
50. Carcao M, Chambost H, Ljung R. Devising a best practice approach to prophylaxis in boys with severe haemophilia: evaluation of current treatment strategies. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 2):4-9.
51. Carcao M, Lambert T. Prophylaxis in hemophilia with inhibitors: update from internacional experience. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 2):16-23.
52. Castillo R, Maragall S, Monteagudo J. Hipocoagulabilidades congénitas. Hemofilia, enfermedad de Von Willebrand y procesos afines. En: Sans-Sabrafen J, ed. *Hematología Clínica*, Harcourt, Madrid, 2001:640-58.

53. Caviglia HA, Fernández-Palazzi F, Maffei E, Galatro G, Barrionuevo A. Chemical synoviorthesis for hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 343:30-6.
54. Caviglia HA, Galatro G, Duhalde C, Perez-Bianco R. Haemophilic synovitis: is rifampicin an alternative?. *Haemophilia* 1998; 4:514-7.
55. Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7 ((Suppl 2):26-30.
56. Caviglia H, Galatro G, Vatani N, Fernandez-Palazzi F, Perez-Blanco R. Osteophytes, subchondral cyst and intraosseous cyst of the haemophilic joints. En: Rodríguez-Merchán EC, ed. *The haemophilic Joints: New Perspectives*. Wiley-Blackwell, Oxford, 2003:181-6.
57. Chang TJ, Mohamed S, Hambleton J. Hemophilic arthropathy: considerations in management. *J Am Podiatr Med Assoc* 2001; 91:406-14.
58. Chemis A, Roschina L. How safe is rifampicine synovectomy for joint cartilage. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):77(Abstract 12 FP 41).
59. Cho YJ, Kim KI, Chun YS, Rhyu KH, Kwon BK, Kim DY, et al. Radioisotope synoviorthesis with Holmium-166-chitosan complex in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010; 16:640-6.
60. Cifrián C, Aparisi F. Evaluación de la artropatía hemofílica: nuevos criterios radiológicos. *Haematologica* (edición española) 2005; 90 (Suppl 4):32-9.
61. Clunie G, Fisher M. EANM procedure guidelines for radiosynovectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:12-6.
62. Coya-Viña J, Martín-Ferrer M, Martín-Curto LM. Radiactive isotopes for radiosynoviorthesis. En Rodríguez-Merchán EC, ed. *The Haemophilic Joints: New Perspectives*. Wiley-Blackwell, Oxford, 2003:181-6.
63. Dange R. Endurance training protocols. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):78 (Abstract 12 PO 46).

64. Dauty M, Bresson C, Trossaert M. Application of the isokinetic test to quantify knee muscle strenght in haemophiliac patients. *Haemophilia* 2009; 15:973-5.
65. Dawson TM, Ryan PF, Street AM, Robertson PL, Kalff V, Kelly MJ, et al. Yttrium synovectomy in haemophilic arthropathy. *Br J Rheum* 1994; 33:351-6.
66. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 3):108-12.
67. Delbarre F, Menkes JC. Non-surgical synovectomy in rheumatoid arthritis. Results obtained by radio-synoviorthesis. *Adv Clin Pharmacol* 1974; 6:134-9.
68. Deutsch E, Brodack JW, Deutsch KF. Radiation synovectomy revisited. *Eur J Nucl Med* 1993; 20:1113-27.
69. DiMichele D. Hemophilia 1996. New approach to an old disease. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43:709-36.
70. DiMichele DM. Management of factor VIII inhibitors. *Int J Hematol*. 2006; 83:119-25.
71. DiMichele DM, Négrier C. A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia* 2006; 12:352-62.
72. DiMichele DM. The potential role of power Doppler ultrasound in the diagnosis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 3):67-8.
73. Dobón M, Lucía JF, Aguilar C, Mayayo E, Roca M, Solano V, et al. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis and follow-up of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2003; 9:76-85.
74. Doria AS, Babyn PS, Lundin B, Kilcoyne RF, Miller S, Rivard GE, et al. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of haemophilic knees and ankles of haemophilic children. Expert MRI working group of the international prophylaxis study group. *Haemophilia* 2006; 12:503-13.

75. Doria AS. Advancements in imaging of hemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):73 (Abstract 12 S 14).
76. Doria AS, Lundin B, Miller S, Kilcoyne R, Dunn A, Thomas S, et al. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia* 2008; 14:303-14.
77. Doria AS. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 5):107-14.
78. Dunn AL, Busch MT, Wyly B, Abshire TC. Radionuclide synovectomy for hemophilic arthropathy: a comprehensive review of safety and efficacy and recommendation for a standardized treatment protocol. *Thromb Haemost* 2002; 87:383-93.
79. Eickhoff HH, Koch W, Raderschadt G, Brackmann HH. Arthroscopy for chronic hemophilic synovitis of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 343:58-62.
80. Engelbert RH, Plantinga M, Van der Net J, Van Genderen FR, Van den Berg MH, Helders PJ, Takken T. Aerobic capacity in children with hemophilia. *J Pediatr* 2008; 152:833-8.
81. Erken EH. Radiocolloids in the management of hemophilic arthropathy in children and adolescents. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 264:129-35.
82. Escuriola-Ettinghausen C, Martinez-Saguer I, Funk M, Klarmann D, Stoll H, Biller R, et al. Long-term prophylaxis with FEIBA in patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost* 2003; 1 (Suppl 1): P1628.
83. Escuriola-Ettinghausen C, Kreuz W. Early long-term FEIBA prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitor after failing immune tolerance induction: A prospective clinical case series. *Haemophilia* 2010; 16:90-100.
84. Espandar R, Heidari P, Rodríguez-Merchán EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia* 2009; 15:448-57.

85. Falcón de Vargas A, Fernandez-Palazzi F. Cytogenetic studies in patients with hemophilic hemarthrosis treated by <sup>198</sup>Au, <sup>186</sup>Rh, and <sup>90</sup>Y radioactive synoviorthesis. *Pediatr Orthop B* 2000; 9:52-4.
86. Falk B, Portal S, Tiktinsky R, Weinstein Y, Constantini N, Martinowitz U. Anaerobic power and muscle strength in young hemophilia patients. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:52-7.
87. Farahati J, Schulz G, Wendler J, Körber C, Geling M, Kenn W, et al. Multivariate analysis of factors influencing the effect of synovectomy. *Nuklearmedizin* 2002; 41:114-9.
88. Fearn M, Hill K, Williams S, Mudge L, Walsh C, McCarthy C, et al. Balance dysfunction in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16:606-14.
89. Feldman BM, Babyn P, Doria AS, Heijnen L, Jacobson J, Kilcoyne R, et al. Proceedings of the International Haemophilia Prophylaxis Study Group Meeting, November 2003, Montreal, PQ, Canada. *Haemophilia* 2005; 11:58-63.
90. Fernández -Palazzi F, Bosch NB, Vargas AF. Chromosomal study after radioactive synoviorthesis for haemophilic haemarthrosis. *Int Orthop* 1979; 3:159-64.
91. Fernández -Palazzi F, Bosch NB, Vargas AF. Radioactive synoviorthesis in haemophilic haemarthrosis: follow up of fifty cases. *Scand J Haematol Suppl* 1984;40:291-300
92. Fernández-Palazzi F, Ribas S, Cibeira JL, Dib O, Viso R. Radioactive synoviorthesis in hemophilic hemarthrosis: material, techniques and dangers. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 328:14-8.
93. Fernández-Palazzi F, Caviglia HA, Salazar JR, López J, Aoun R. Intraarticular dexamethasone in advanced chronic synovitis in hemophilia. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 343:25-9.
94. Fernández -Palazzi F. Treatment of acute and chronic synovitis by non-surgical means. *Haemophilia* 1998; 4:518-23.

95. Fernández -Palazzi F, Rivas S, Viso R, de Bosch NB, de Saez AR, Boadas A. Synovectomy with rifampicine in haemophilic haemarthrosis. *Haemophilia* 2000; 6:562-5.
96. Fernández -Palazzi F, Caviglia H. On the safety of synoviorthesis in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7 (Suppl 2):50-3.
97. Fernández-Palazzi F. Chemical synoviorthesis with emicine. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2): 80 (Abstract 18 S 513).
98. Fernández-Palazzi F, Cedeño M, Maldonado JC, Boadas A, De Saez AR, Chacal BF, et al. Chemical synoviorthesis with oxytetracycline clorhydrate (Emicine) in recurrent haemarthrosis. *Haemophilia* 2008; 14:21-4.
99. Fischer K, Van der Bom JG, Prejs R, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Grobbee DE, et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001; 7:544-50.
100. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood* 2002; 99:2337-41.
101. Fischer K, van Hout BA, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Association between joint bleeds and Pettersson scores in severe haemophilia. *Acta Radiol* 2002; 43:528-32.
102. Fischer K. Can we consider discontinuing primary prophylaxis in adults with severe haemophilia?. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 4):10.
103. Fournel MA. Preclinical and in vitro studies of recombinant factor VIII. *Semin Hematol* 1991; 28 (Suppl 1):22-6.
104. Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg BM, Nilsson IM. Immunoabsorption for removal of inhibitors: update on treatments in Malmö-Lund between 1980 and 1995. *Haemophilia* 1998; 4:16-20.

105. Fromme A, Dreeskamp K, Pollmann H, Thorwesten L, Mooren FC, Völker K. Participation in sports and physical activity of haemophilia patients. *Haemophilia* 2007; 13:323-7.
106. Fulcher CA, de Graaf Mahoney S, Zimmerman TS. FVIII inhibitor IgG subclass and FVIII polypeptide specificity determined by immunoblotting. *Blood* 1987; 69:1475-80.
107. Funk MB, Schmidt H, Becker S, Escuriola C, Klarmann D, Klingebiel T, et al. Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological scores for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2002; 8:98-103.
108. Gabay R, Micheli A, Fallet GH. Behaviour of synovial complement C3 and C4 components in inflammatory and degenerative joint diseases, before and after synoviorthesis. *Ann Rheum Dis* 1975; 34:166-70.
109. Gallach JE, Querol F, Gonzalez M, Pardo A, Aznar A. Posturographic analysis of balance control in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008; 14:329-35.
110. Garcia MK, Capusso A, Montans D, Massad E, Battistella LR. Variations of the articular mobility of elbows, knees and ankles in patients with severe haemophilia submitted to free active movimentation in a pool with warm water. *Haemophilia* 2009;15:386-9.
111. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J. Practice patterns in haemophilia A therapy – global progress towards optimal care. *Haemophilia* 2006; 12:75-81.
112. Gerstner G, Damiano ML, Tom A, Worman C, Schultz W, Recht. M, et al. Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2009; 15:559-65.
113. Ghodey S. Physiotherapy management in hemartrosis and haemophilic arthropathy.. En: Sohail MT, Heijnen L, eds. *Comprehensive Haemophilia Care in Developing Countries*. Feroz Sons (PVT) Ltd, Lahore, 2001:250-5.
114. Gilbert MS. Musculoskeletal manifestations of haemophilia. *Mt Sinai J Med* 1977; 44:339-58.



115. Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol* 1993; 30: (Suppl 2): 3-6.
116. Gilbert MS, Radomisli TE. Therapeutic options in the management of hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 343:88-92.
117. Gilbert MS, Cornwall R. The history of synoviorthesis in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7 (Suppl 2):3-5.
118. Gilles JG, Peerlinck K, Arnout J, Vermeylen J, Saint-Remy JM. Restricted epitope specificity of anti-FVIII antibodies that appeared during a recent outbreak of inhibitors. *Thromb Haemost* 1997; 77:938-43.
119. Ginsburg D. Molecular genetics of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1999; 82:585-91.
120. Goddard NJ, Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD. Total knee replacement in haemophilia. *Haemophilia* 2002; 8:382-6.
121. Goddard NJ, Mann H. Diagnosis of haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 3):14-9.
122. Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM, Biggar RJ, Andes WA, White GC 2nd, et al. A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia. *N Engl J Med* 1989; 321:1141-8.
123. Gomis Batataller M. Efectos de entrenamiento con electroestimulación muscular en pacientes afectados de hemofilia A. Tesis doctoral, Universidad de Valencia. Edita Universitat de València Servei de Publicacions. ISBN: 978-84-370-7007-0, 2008.
124. Gomis M, Querol F, Gallach JE, González LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009; 15:43-54.
125. Gonzalez LM, Querol F, Gallach JE, Gomis M, Aznar VA. Force fluctuations during maximum isometric voluntary contraction of the quadriceps femoris in haemophilic patients. *Haemophilia* 2007; 13:65-70.

126. Greene WB, Strickler EM. A modified isokinetic strengthening program for patients with severe hemophilia. *Dev Med Child Neurol* 1983; 25:189-96.
127. Greene WB, Yankaskas BC, Guilford WB. Roentgenographic classifications of hemophilic arthropathy. Comparison of three systems and correlation with clinical parameters. *J Bone Joint Surg Am.* 1989; 71:237-44.
128. Hakobyan N, Kazarian T, Valentino LA. Synovitis in a murine model of human factor VIII deficiency. *Haemophilia* 2005; 11:227-32.
129. Haya S, Moret A, Cid AR, Cortina V, Casaña P, Cabrera N, Aznar JA. Inhibitors in haemophilia A: current management and open issues. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 5):52-60.
130. Hedner U. Prevention of arthropathy: may it be extrapolated from patients without inhibitors to patients with inhibitors?. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 6):23-27.
131. Heijnen L, Sohail MT. Rehabilitation. En: Rodríguez-Merchán EC, Goddard NJ, Lee CA, eds. *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia*, Wiley-Blackwell, Oxford, 2000:161-8.
132. Heijnen L. The role of rehabilitation and sports in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl6): 45-51.
133. Heim M, Horoszowski H, Lieberman L, Varon D, Martinowitz U. Methods and results of radionucleotide synovectomies. *Ort Traum* 1990; 10:30-2.
134. Heim M, Goshen E, Amit Y, Martinowitz U. Synoviorthesis with radioactive Yttrium in haemophilia: Israel experience. *Haemophilia* 2001;7 (Suppl 2):36-9.
135. Heim M, Tiktinsky R, Amit Y, Martinowitz U. Yttrium synoviorthesis of the elbow joints in persons with haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10:590-2.
136. Heim M, Amit Y, Tiktinsky R, Martinowitz U. Radioactive synoviorthesis. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2):80-90.

137. Heyworth BE, Su EP, Figgie MP, Acharya SS, Sculco TP. Orthopedic management of hemophilia. *Am J Orthop* 2005; 34:479– 86.
138. Hilgartner MW. Current treatment of hemophilic arthropathy. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:46-9.
139. Hilgartner MW, Makiperna A, DiMichele DM. Long-term FEIBA prophylaxis does not prevent progression of existing joint disease. *Haemophilia* 2003; 9:261–8.
140. Hill FG, Ljung R. Third and fourth Workshops of the European Paediatric Network for Haemophilia Management. *Haemophilia* 2003; 9:223-8.
141. Hilliard P, Mclimont M, Blanchette V, Zourikian N, Mulder K, Feldman B, et al. The Canadian hemophilia prophylaxis study cohort: musculoskeletal status by age. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):76 (Abstract 12 FP 32).
142. Ho AY, Height SE, Smith MP. Immune tolerance therapy for haemophilia. *Drugs* 2000; 60:547–54.
143. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85:958-65.
144. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VII a. *Blood Rev* 2003; 17 (Suppl 1):1-5.
145. Hooiveld M, Roosendaal G, Vianen M, van den Berg M, Bijlsma J, Lafeber F. Blood-induced joint damage: longterm effects in vitro and in vivo. *J Rheumatol* 2003; 30:339–44.
146. Hooiveld MJ, Roosendaal G, Vianen ME, van den Berg HM, Bijlsma JW, Lafeber FP. Immature articular cartilage is more susceptible to blood-induced damage than mature articular cartilage: an in vivo animal study. *Arthritis Rheum* 2003; 48:396-403.
147. Hoots WK, Rodriguez N, Boggio L, Valentino LA. Pathogenesis of haemophilic synovitis: clinical aspects. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 3):4–9.

148. Hoots WK, Ebbesen LS, Konkle BA, Auerswald GK, Roberts HR, Weatherall J, et al. Secondary prophylaxis with recombinant activated factor VII improves health-related quality of life of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14:466-75.
149. Hoyer LW. Hemophilia A. *N Engl J Med* 1994; 330:38-47.
150. Jansen N, Roosendaal G, Degroot J, Bijlsma J. Long lasting cartilage damage after a short term, low concentration blood exposure urges for aspiration after a joint haemorrhage. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2):81 (Abstract 18 FP 522).
151. Jansen N, Roosendaal G, Bijlsma J, Theobald M, Hazewinkel H, Lafeber F. Despite quick clearance of blood after a haemarthros, adverse effects on cartilage and synovial tissue are initiated, compromising the joint. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):78 (Abstract 12 FP 44).
152. Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol* 2008; 14:632-40.
153. Jansen NW, Vincken KL, Marijnissen AC, Lundin B, Heijnen L, Roosendaal G, et al. Digital scoring of haemophilic arthropathy using radiographs is feasible. *Haemophilia* 2008; 14:999-1006.
154. Jimenez-Yuste V, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez MT, Quintana M, Martin-Salces M, Hernandez-Navarro F. Experiences in the prevention of arthropathy in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 6):28-35.
155. Jiménez-Yuste V, Alvarez MT, Martín-Salces M, Quintana M, Rodríguez-Merchan C, López-Cabarcos C, et al. Prophylaxis in 10 patients with severe haemophilia A and inhibitor: different approaches for different clinical situations. *Haemophilia* 2009; 15:203-9.
156. Jones P. The early history of haemophilia treatment: a personal perspective. *Br J Haematol* 2000; 111:719-25.
157. Jones T, Buzzard B, Heijnen L. *Go for it. Guidance on Physical Activity and Sports for People with Haemophilia and Related Disorders*. World Federation of Haemophilia, Montreal, 1998:16-21.

158. Kampen WU, Brenner S, Kroeger S, Sawula JA, Bohuslavski KH, Henze E. Long term results of radiation synovectomy: a clinical follow up study. *Nucl Med Commun* 2001; 22:239–46.
159. Kasper CK, Boylen AL, Ewing NP, Luck JV Jr, Dietrich SL. Hematologic management of hemophilia A for surgery. *JAMA* 1985; 253:1279–83.
160. Kasper CK, Lusher JM. Recent evolution of clotting factor concentrates for hemophilia A and B. Transfusion Practices Committee. *Transfusion* 1993; 33:422–34.
161. Kaufman RJ, Pipe SW. Regulation of factor VIII expression and activity by von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1999; 82:201–8.
162. Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia* 2005; 11:463–7.
163. Kavakli K, Aydog S, Omay SB et al. Longterm evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic synovitis in Turkish haemophiliacs: Izmir experience. *Haemophilia* 2006; 12:28–35.
164. Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, Duman Y, Capaci K, Oktay A. Radioisotope synovectomy in small joints using with Yttrium 90 versus Rhenium 186: Izmir experience. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2):80–90.
165. Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, Duman Y, Balkan C, Karapinar DY, et al. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia* 2008; 14:518–23.
166. Kavakli K, S. Aydogdu, M. Taner, C. Balkan. Radioisotope synovectomy with yttrium 90 and rhenium1 86 for hemophilic synovitis: 7 years, 181 patients, 209 joints, 221 applications: Izmir experience. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):1–120.
167. Kay L, Stainsby D, Buzzard B, Fearn M, Hamilton PJ, Owen P, Jones P. The role of synovectomy in the management of recurrent haemarthroses in haemophilia. *Br J Haematol* 1981; 49:53–60.
168. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, Doria AS. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2009;1: 1159–79.

169. Khawaji M, Akesson K, Berntorp E. Long-term prophylaxis in severe haemophilia seems to preserve bone mineral density. *Haemophilia* 2009; 15:261-6.
170. Khawaji M, Astermark J, Kesson A, Berntorp E. Physical activity for prevention of osteoporosis in patients with severe haemophilia on long-term prophylaxis. *Haemophilia* 2010; 16:495-501.
171. Kilcoyne RF, Nuss R. Radiol  gical evaluation of haemophilic arthropathy. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29:43-8.
172. Kim HC, Klein K, Hirsch S, Sibold JR, Eisele J, Saidi P. Arthroscopy synovectomy in the treatment oh hemophilic synovitis. *Scand J Haematol* 1084; 33 (Suppl 40): 271-9.
173. Klamroth R, S. Gottstein, E. Stelling, Koch R. Radiosynoviorthesis in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14 (Suppl 2):83 (Abstract 12 PO 84).
174. Klukowska A, Czyrny Z, Laguna P, Brzewski M, Serafin-Krol MA, Rokicka-Milewska R. Correlation between clinical, radiol  gical and ultrasonographical image of knee joints in children with haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7:286-92.
175. Koch B, Galioto FM Jr, Kelleher J, Goldstein D. Physical fitness in children with hemophilia. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65:324-6.
176. Koch B, Luban NL, Galioto FM Jr, Rick ME, Goldstein D, Kelleher JF Jr. Changes in coagulation parameters with exercise in patients with classic hemophilia. *Am J Hematol* 1984; 16:227-33.
177. Konig F. Diseases of joint in bleeders, specialy with regards to the diagnosis. *Clin Orthop Relat Res* 1967; 52:5-11.
178. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Jesenko R, Just H, Kogler D, et al. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: a meta-analysis including 2190 treated joints. *Nucl Med Commun* 2002; 23:683-8.
179. Kreuz W, Ettingshausen CE, Auerswald G, Saguer IM, Becker S, Funk M, et al. Epidemiology of inhibitors and current treatment strategies. *Haematologica* 2003; 88:EREPO4.

180. Lafeber G, Miossec P, Valentino A. Physiopathology of haemophilic arthropaty. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 4):3-9.
181. Lages P, Findelee J, Huth-kühne K, Heisel C, Loew M, Zimmermann R. Elbow endoprosthesis in hemophilic arthropathy: 3 case reports. *Haemophilia* 2008;14 (Suppl 2):76 (Abstract 12 FP 33).
182. Lee CA. Transfusion-transmitted disease. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9:369-94.
183. Lee CA. Prevention of arthropathy in haemophilia- intensive on-demand treatment, UK perspective. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 6):11-5.
184. Lettera M, Ruosi C, Coppola A. Navigated implantation of total knee prostheses in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):82 (Abstract 12 PO 81).
185. Li P, Chen G, Zhang H, Shen Z. Radiation synovectomy by <sup>188</sup>Re-Sulfide in haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2004; 10:422-7.
186. Liesner RJ. Prophylaxis in haemophilic children. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8 (Suppl 1):7-10.
187. Lillicrap D, Vandendriessche T, High K. Cellular and genetic therapies for haemophilia. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 3):36-41.
188. Ljung R, Lindgren AC, Tengborn L, Petrini P. Issues in prophylaxis for young children in Sweden: the long-term feasibility of venous access. En: Berntorp E, Nilsson IM, eds. *Prophylactic Treatment of Haemophilia A and B: Current and Future Perspectives*. Science & Medicine, New York, 1994:49-51.
189. Llinas A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 3):177-80.
190. Llinas A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 5):121-5.
191. Lloyd DC, Dolphin GW. Radiation-induced chromosome damage in human lymphocytes. *Br J Ind Med* 1977; 34:261-73.

192. Lollar P. Characterization of factor VIII B-cell inhibitory epitopes. *Thromb Haemost* 1999; 82:505-8.
193. Löfqvist T, Petersson C, Nilsson IM. Radioactive synoviorthesis in patients with hemophilia with factor inhibitor. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 343:37-41.
194. López-Cabarcos C, Querol F, Moreno S, Crespo A, Cuesta R, Alonso C, et al. *Recomendaciones sobre Rehabilitación en Hemofilia y Otras Coagulopatías Congénitas*. Real Fundación Victoria Eugenia. Ediciones de la Real Fundación Victoria Eugenia y Federación Española de Hemofilia. ISBN: 978-84-692-9917. 2009
195. Luchtman –Jones L, Valentino LA, Manno C. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a pediatric and adult case study. *Haemophilia* 2006; 12:82-6.
196. Lucia JF, García-Aranda A. Hemofilia y hemoderivados: pasado y futuro (editorial). *Med Clin (Barc)* 1991; 96:456-8.
197. Lucía JF, Dobón M, Mayayo E, Altisent C, Cid A, Perez R, Sedano C, Villar A. Estudio del seguimiento de los pacientes en profilaxis. *Haematologica* (edición española) 2005; 90 (Suppl 4):6-12.
198. Lundin B, Pettersson H, Ljung R. A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2004; 10:383-9.
199. Lundin B, Babyn P, Doria AS, Kilcoyne R, Ljung R, Miller S, et al. Compatible scales for progressive and additive MRI assessments of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2005; 11:109-15.
200. Lusher JM. Prophylaxis in children with hemophilia: is it the optimal treatment? *Thromb Haemost* 1997; 78:726-9.
201. MacAuslan WR Jr, Gartland JJ. The treatment of acute hemophilic hemarthrosis; a report on the use of hyaluronidase. *N Engl J Med* 1952; 247:755-8.
202. Madhok R, Bennett D, Sturrock RD, Forbes CD. Mechanisms of joint damage in an experimental model of haemophilic arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:1148-55.



203. Madhok R, York J, Sturrock RD. Haemophilic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:588-91.
204. Mahlangu J, Brittain D, Mbele S, Schwizer R, Gilham A. Management of recurrent haemarthrosis with 90Yttrium synoviorthesis: Johannesburg experience. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2):80-90.
205. Manco-Johnson M, Nuss R, Geraghty S, Kilcoyne R, Funk S. A prophylactic program in the United States: experience and issues. En: Berntorp E, Nilsson IM, eds. *Prophylactic Treatment on Haemophilia A and B: Current and Future Perspectives*, Science & Medicine, New York, 1994:52-56.
206. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Funk S, Murphy J. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6:649-57.
207. Manco-Johnson MJ, Funk SM. Joint evaluation instruments in haemophilia. En: Rodríguez-Merchán EC, ed. *The Haemophilic Joints: New Perspectives*. Wiley-Blackwell, Oxford, 2003:45-55.
208. Manco-Johnson MJ, Riske B, Kasper CK. Advances in care of children with hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29:585-94.
209. Manco-Johnson MJ. Update on treatment regimens: prophylaxis versus on-demand therapy. *Semin Hematol* 2003; 40 (Suppl 3):3-9.
210. Manco-Johnson MJ, Pettersson H, Petrini P, Manco-Johnson MJ, Pettersson H, Petrini, et al. Physical therapy and imaging outcome measures in a haemophilia population treated with factor prophylaxis: current status and future directions. *Haemophilia* 2004; 10 (Suppl 4):88-93.
211. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *New Engl J Med* 2007; 357:353-44.
212. Mannucci PM. Modern treatment of hemophilia: from the shadows towards the light. *Thromb Haemost* 1993; 70:17-23.

213. Mansouritorghabeh H, Rezaieyazdi Z, Rezai J. Reduced bone density in individuals with combined factor V and VIII deficiency. *Haemophilia* 2007;13:340-3.
214. Margaritis P, High KA. Gene therapy in haemophilia – going for cure?. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 3):24-8.
215. Mariani G, Siragusa S, Kroner BL. Immune tolerance induction in hemophilia A: a review. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29:69-76.
216. Martín-Fuentes A, Querol F, Cortina V, Haya S, Cid A, Aznar J. Evolution of the incidence of haemorrhagic episodes in two groups of patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2):80-90.
217. Mathews V, Nair SC, David S, Viswabandya A, Srivastava A. Management of hemophilia in patients with inhibitors: the perspective from developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:820-6.
218. McCollough NC, Enis JE, Lovitt J, Lian EC, Niemann KN, Loughlin EC Jr. Synovectomy or total replacement of the knee in hemophilia. *J Bone Joint Surg Am* 1979; 61:69-75.
219. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system, Memorandum no. 45, Her Majesty's Stationery Office, London, 1981.
220. Menkes CJ, Allain JP, Gentil C, Witvoet J, Tak-Tak H, Simon F, Delbarre F. Synoviorthesis with osmic acid in the hemophilic patient. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1973; 40:255-8.
221. Menkes CJ, Verrier AP, Aignan M, Delbarre F. Double-blind study of erbium 169 injection (synoviorthesis) in reumathoid digital joints. *Ann Rheum Dis* 1977; 36:254-6.
222. Miller K, Buchanan GR, Zappa S, Cochran C, Laufenberg J, Medeiros D, Sanders J. Implantable venous access devices in children with hemophilia: a report of low infection rates. *J Pediatr* 1998; 132:934-8.
223. Mohanty SS. Rifampicine synoviorthesis in haemophilic synovitis: an objective evaluation of its efficacy. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2):80 (Abstract 18 s 514).

224. Mohanty SS, Bhasne VK, Garg H, Wargantiwar A. The haemophilic psudotumor- surgical treatment by excision and filling the defect with calcium-phosphate cement granules. *Haemophilia* 2007; 13: 217-20.
225. Molho P, Verrier P, Stieltjes N, Schacher JM, Ounnoughène N, Vassilieff D, et al. A retrospective study on chemical and radioactive synovectomy in severe haemophilia patients with recurrent haemarthrosis. *Haemophilia* 1999; 5:115-23.
226. Mondorf C, Mondorf W, Kalnins W, Pollmann H, Eifrig B, Zommermann R. Prophylactic vs on demand treatment in severe haemophilia A and B – results of a german multicenter patient self-evaluation. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2):108 Abstract 23 PO 710).
227. Morfini M, Auerswald G, Kobelt RA, Rivolta GF, Rodriguez-Martorell J, Scaraggi FA, et al. Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European Haemophilia Centres. *Haemophilia* 2007; 13:502-7.
228. Morfini M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B, et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13:606-12.
229. Morfini M. Articular status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008;14 (Suppl 6):20-2.
230. Morris CJ, Blake DR, Wainwright AC, Steven MM. Relationship between iron deposits and tissue damage in the synovium: an ultrastructural study. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 21-6.
231. Mortazavi JSM, Asadollahi S, Farzan M, Shahriaran S, Aghili M, Izadyar, et al. (32)P colloid radiosynovectomy in treatment of chronic haemophilic synovitis: Iran experience. *Haemophilia* 2007; 13:182-8.
232. Mulder K, Llinás A. The target joint. *Haemophilia* 2004; 10 (Suppl 4):152-6.
233. Navarro-Monsoliu S, Querol-Fuentes F. Rehabilitación de los hematomas musculares en los pacientes hemofílicos. *Rehabilitación (Madr)* 2005; 39:59-65.

234. Naylor JA, Green PM, Rizza CR, Giannelli F. Factor VIII gene explains all cases of haemophilia A. *Lancet* 1992; 340:1066-7.
235. Nolan B, White B, Smith J, O'Reily C, Fitzpatrick B, Smith OP. Desmopressin: therapeutic limitations in children and adults with inherited coagulation disorders. *Br J Haematol* 2000; 109:865-9.
236. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, Wiedel J, Manco-Johnson M. Utility of magnetic resonance imaging for management of hemophilic arthropathy in children. *J Pediatr* 1993; 123:388-92.
237. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, Shroyer AL, Rosky JW, Mawhinney S, Wiedel J, Manco-Johnson M. MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia* 2000; 6:162-9.
238. Nuss R, Kilcoyne RF, Rivard GE, Murphy J. Late clinical, plain X-ray and magnetic resonance imaging findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis. *Haemophilia*. 2000;6(6):658-63.
239. Odent T, Rampal V, Torchet M, Rothschild C, Glorion C, Padovani J. Open synovectomy of the knee in adolescent haemophiliacs: long term results of a monocentric series of 24 patients. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):78 (Abstract 12 FP 42).
240. Ota S, Mclimont M, Carcao MD, Blanchette VS, Graham N, Paradis E, et al. Definitions for haemophilia prophylaxis and its outcomes: The Canadian Consensus Study. *Haemophilia* 2007; 13:12-20.
241. Pasta G, Mancuso ME, Perfetto OS, Solimeno LP. Synoviorthesis in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14(Suppl 6):52-5.
242. Patel MR, Pearlman HS, Lavine LS. Arthrodesis in hemophilia. *Clin Orthop Relat Res* 1972; 86:168-74.
243. Pérez-Velasco R, Hervás -Benito I. Cuantificación de la gammagrafía ósea en dos fases como método objetivo en el seguimiento de la sinoviortesis radioisotópica *Rev Esp Med Nuclear* 2002; 21:426-32.
244. Pergantou H, Matsinos G, Papadopoulos A, Platokouki H, Aronis S. Comparative study of validity of clinical, X-ray and magnetic resonance

- imaging scores in evaluation and management of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia* 2006; 12:241-7.
245. Petrini P. Treatment strategies in children with hemophilia. *Paediatr Drugs* 2002; 4:427-37.
246. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 149:153-9.
247. Petterson H. Can joint damage be quantified?. *Semin Hematol* 1994; 31 (Suppl 2):1-4.
248. Petterson H. Orthopedic joint evaluation in haemophilia. En: Berntorp E, Nilsson IM, eds. *Prophylactic Treatment of Haemophilia A and B: Current and Future Perspectives*. Science & Medicine, New York, 1994:35-39.
249. Pietrogrande V, Mannucci PM, Torri G, Ruggeri ZM. Synovectomy revisited. *Thromb Haemostasis* 1977;38:352.
250. Pipe SW, Valentino LA. Optimizing outcomes for patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 4):1-16.
251. Pool JG, Shannon AE. Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med* 1965;273:1443-7.
252. Poonnoose PM, Thomas R, Keshava SN, Cherian RS, Padankatti S, Pazani D, et al. Psychometric analysis of the Functional Independence Score in Haemophilia (FISH). *Haemophilia* 2007; 13:620-6.
253. Querol F, Rodriguez-Merchan EC, Aznar JA, Lopez-Cabarcos C, Villar A. Post-synoviorthesis rehabilitation in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7 (Suppl 2):54-8.
254. Querol F. Criterios de exploración clínica en la artropatía hemofílica. *Haematologica (edición española)* 2005; 90 (Suppl 4):23-31.
255. Querol F, Aparisi F, Montoliu G, Beltrán J, Ciltrián C, Aznar J. Clinical radiológica exploration in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12 (Suppl 2):88 (Abstract 10 PO 569).

256. Querol F, Cortina V, Cid AR, Haya S, Aznar JA. Clinical and ecographical control protocol of haemarthrosis in haemophilia patients with inhibitors: evaluation of the efficacy of recombinant factor VIIa in the evolution process (EFFISEVEN protocol). *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 6):36-44.
257. Querol F, Pérez S, Cid AR, Haya S, Aznar JA. Sinovitis y sinoviortesis: Pautas de fisioterapia. Article scientific. Universidad de Valencia 2009; 4:44-53.
258. Quintana-Molina M, Martinez-Bahamonde F, Gonzalez-Garcia E, Romero-Garrido J, Villar-Camacho A, Jiménez-Yuste V, et al. Surgery in haemophilic patients with inhibitor: 20 years of experience. *Haemophilia* 2004; 10(Suppl 2):30-40.
259. Quintana M. Experiencia de cirugía en pacientes con inhibidor. *Haematológica (edición española)* 2005; 90 (Suppl 4):40-3.
260. Radossi P, Baggio R, Petris U, De Biasi E, Risato R, Davoli PG, Tagariello G. Intra-articular rifamycin in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2003; 9:60-3.
261. Remor E, Arranz P, Quintana M, Villar A, Jiménez-Yuste V, Diaz JL, et al. Psychometric field study of the new haemophilia quality of life questionnaire for adult: The "Haemophilia-QoL". *Haemophilia* 2005; 11:603-10.
262. Rezende SM, Pinheiro K, Caram C, Genovez G, Barca D. Registry of inherited coagulopathies in Brazil: first report. *Haemophilia* 2009; 15:142-9.
263. Ribbans WJ, Giangrande P, Beeton K. Conservative treatment of hemarthrosis for prevention of hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 343:12-8.
264. Richards M, Altisent C, Batorova A, Chambost H, Dolan G, de Moerloose P, et al. Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia? An European survey of practice and outcome data. *Haemophilia*. 2007; 13:473-9.
265. Rivard GE, Girard M, Belanger R, Jutras M, Guay J-P, Marton D. Synoviorthesis with colloidal P32 chromic phosphate for the treatment of hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76:482-8.

266. Rivard GE. Chemical synovectomy in haemophilia: status and challenges. *Haemophilia* 2001;7 (Suppl 2):16-9.
267. Rizza CR, Spooner RJ. Treatment of haemophilia and related disorders in Britain and Northern Ireland during 1976-80: report on behalf of the directors of haemophilia centres in the United Kingdom. *Br Med J* 1983; 286:929-33.
268. Roberts HR, Jones MR. Hemophilia and related conditions — congenital deficiencies of prothrombin (factor II), factor V, and factors VII to XII. En: Williams WJ ed. *Hematology*, 4ª ed, McGraw-Hill, New York, 1990:1453-1473.
269. Rochwerger A, Groulier P, Curvale G, Franceschi JP, Dufour M. Pigmented villonodular synovitis of the knee. Treatment review of 22 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1998; 84:600-6.
270. Rodríguez-Merchán EC, Magallón M, Martín-Villar J, Galindo E, Ortega F, Pardo JA. Long term follow up of haemophilic arthropathy treated by Au-198 radiation synovectomy. *Int Orthop* 1993; 17:120-4.
271. Rodríguez-Merchán EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 343:6-11.
272. Rodríguez-Merchán EC. Therapeutic options in the management of articular contracturas in haemophiliacs. *Haemophilia* 1999; 5 (Suppl 1):5-9.
273. Rodríguez-Merchán EC, Goddard NJ, Lee CA, eds. *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia*, Wiley-Blackwell, Oxford, 2000.
274. Rodríguez-Merchán EC, Heim M. Synoviorthesis in haemophilia. Editorial comment. *Haemophilia* 2001; 7 (Suppl 2):1-2.
275. Rodríguez-Merchán EC, Jiménez-Yuste V, Villar A, Quintana M, López-Cabarcos C, Hernández-Navarro F. Yttrium-90 synoviorthesis for chronic haemophilic synovitis: Madrid experience. *Haemophilia* 2001; 7 (Suppl 2):34-5.
276. Rodríguez-Merchán EC, López-Cabarcos C, Camacho-Villar A. Cirugía ortopédica en hemofilia y su tratamiento rehabilitador postoperatorio.

- En: Querol F, Almendariz A, López-Cabarcos et al, eds. *Guía de Rehabilitación en Hemofilia*, Ediciones Mayo, Barcelona, 2001:103-112.
277. Rodríguez-Merchán EC. Methods to treat chronic haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2001; 7:1-5.
278. Rodríguez-Merchán EC. Problemas ortopédicos del paciente hemofílico adulto. *Rev Ortop Traumatol* 2001; 2:151-9.
279. Rodríguez-Merchán EC, Wiedel JD. General principles and indications of synoviorthesis (medical synovectomy) in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7 (Suppl 2):6-10.
280. Rodríguez-Merchán EC. Management of musculoskeletal complications of hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29:87-96.
281. Rodríguez-Merchán EC. Radionuclide synovectomy (radiosynoviorthesis) in hemophilia: a very efficient and single procedure. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29:97-100.
282. Rodríguez-Merchán EC, Luck JV, Silva M, Quintana M. Synoviorthesis in haemophilia. En: Rodríguez-Merchán EC, ed. *The Haemophilic Joints: New Perspectives*, Wiley-Blackwell, 2003:73-9.
283. Rodríguez-Merchán EC, Heim M. Hemophilia orthopedic management with emphasis on developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31:518-26.
284. Rodríguez-Merchán EC. The haemophilic ankle. *Haemophilia* 2006; 12:337-44.
285. Rodríguez-Merchán EC: Haemophilic synovitis: basic concepts. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 3):1-3.
286. Rodríguez-Merchán EC, Quintana M, Jiménez-Yuste V, Hernández-Navarro F. Orthopaedic surgery for inhibitor patients: a series of 27 procedures (25 patients). *Haemophilia* 2007; 13:613-9.
287. Rodríguez-Merchán EC. Total joint arthroplasty: the final solution for knee and hip when synovitis could not be controlled. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 3):49-58.



288. Rodríguez-Merchán EC, Hedner U, Heijnen L, Jimenez-Yuste V, Lee CA, Morfini M, et al. Prevention of haemophilic arthropathy during childhood. May common orthopaedic management be extrapolated from patients without inhibitors to patients with inhibitors?. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 6): 68-81.
289. Rodríguez-Merchán EC, Quintana M, Jiménez-Yuste V. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors as the last resort. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 6):56-67.
290. Rodríguez-Merchán EC, Jiménez-Yuste, Gómez-Cardero VP, Álvarez-Roman MT, Martín-Salces M, Rodríguez de la Rúa A. Surgery in haemophilia patients with inhibitors, with special emphasis on orthopaedics: Madrid experience. *Haemophilia* 2010; 16:84-8.
291. Román Ivorra J, Chismol Abad J, Morales Suárez Varela M, Ureña M, Ribes Iborra J, Sopena Monforte R. Sinoviortesis radioisotópica en la artritis reumatoide. Estudio sobre 108 casos. *Rev Esp Med Nucl* 2000; 19:275-8.
292. Rosendaal FR, Briët E. The increasing prevalence of haemophilia. *Thromb Haemost* 1990; 63:145.
293. Rosendaal FR, Smit C, Briët E. Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments. *Ann Hematol* 1991; 62:5-15.
294. Rosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ, van Rinsum AC, van den Berg HM, Lefeber FP, et al. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80:540-5.
295. Rosendaal G, TeKoppele JM, Vianen ME, van den Berg HM, Lefeber FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a canine in vivo study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1033-9.
296. Rosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, van den Berg HM, Lefeber FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a human in vitro study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1025-32.
297. Rosendaal G, Lefeber FP. Blood-induced joint damage in hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29:37-42.

298. Roosendaal G, Lafeber FPJG. Patogénesis of haemophilic synovitis and arthropathy. En: Rodríguez-Merchán EC, ed. *The Haemophilic Joints: New Perspectives*. Wiley-Blackwell, Oxford, 2003: 12-16.
299. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 3):117-21.
300. Roosendaal G, Jansen NWD, Schutgens R, Lafeber FPJG. Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses consequences for treatment. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 6):4-10.
301. Rosner F. Hemophilia in the Talmud and rabbinic writings. *Ann Intern Med* 1969; 70:833-7.
302. Ruggeri ZM. Structure and function of von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1999; 82:576-84.
303. Ruosi C, Lettera C, Coppola A, De Simone D, Di Capua M, Ginolfi F. Efficacy of very high molecular weight hyaluronic acid intra-articular injections in ankle and knee in haemophilic patients: clinical and MRI evaluation. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):84 (Abstract 12 PO 91).
304. Santagostino E, Gringeri A, Mannucci PM. State of care for hemophilia in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2002; 4:149-57.
305. Santogostino E, Mancuso ME. Prevention of arthropathy in haemophilia: prophylaxis. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 6):16-9.
306. Santagostio E. Prophylaxis in haemophilia B patients: unresolved issues and pharmacoeconomic implications. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 6):13-7.
307. Saulyte-Trakymiene S, Ingerslev J, Rageliene L. Utility of the Haemophilia Joint Health Score in study of episodically treated boys with severe haemophilia A and B in Lithuania. *Haemophilia* 2010; 16:479-86.
308. Sayago M, Beltrame L, Almeida J, Haje D. Efficacy of the synoviorthesis and physical activity to reduce hemarthrosis episodes in hemophilic patients. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):82 (Abstract 12 PO 82).

309. Scandella D, Mattingly M, de Graaf S, Fulcher CA. Localization of epitopes for human factor VIII inhibitor antibodies by immunoblotting and antibody neutralization. *Blood* 1989; 74:1618-26.
310. Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics, and hemophilia. *J Nucl Med* 2005; 46(Suppl 1):48-54.
311. Schneiderman J, Rubin E, Nugent DJ, Young G. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors: update of our previous experience. *Haemophilia* 2007; 13:244-8.
312. Serban M, Poenaru D, Pop L, Serban V, Petrescu C, Schramm W. Orthopaedic treatment in haemophilia: necessities and outcomes in a low-income country. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):94 (Abstract 14 PO 24).
313. Seremetis SV, Aledort LM. Congenital bleeding disorders. Rational treatment options. *Drugs* 1993; 45:541-7.
314. Seuser A, Oldenburg J, Rockstroh J. Synovitis in HIC and HIV patients: what is the difference. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2):81 (Abstract 18 S 520).
315. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 3):26-31.
316. Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, Kurnik K. Orthopaedic issues in sport for persons with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 2):47-52.
317. Sherlock E, Blake C. Participation in sport by Irish people with haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):82 (Abstract 12 PO 80).
318. Sherlock E, O'Donnell JS, White B, Blake C. Physical activity levels and participation in sport in Irish people with haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16:202-9.
319. Shupak R, Teitel J, Garvey MB, Freedman J. Intraarticular methylprednisolone therapy in hemophilic arthropathy. *J. Am J Hematol* 1988; 27:26-9.

320. Siegel HJ, Luck JV Jr, Siegel ME, Quines C, Anderson E. Hemarthrosis and synovitis associated with hemophilia: clinical use of P-32 chromic phosphate synoviorthesis for treatment. *Radiology* 1994; 190:257-61.
321. Siegel ME, Siegel HJ, Luck JV. Radiosynovectomy's clinical applications and cost effectiveness: a review. *Semin Nucl Med* 1997; 27:364-71.
322. Silva M, Luck JV Jr, Siegel ME. 32P chromic phosphate radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2001; 7 (Suppl 2):40-9.
323. Silva M, Luck JV Jr, Quon D, Young CR, Chin DM, Ebrahimzadeh E, et al. Inter- and intra-observer reliability of radiographic scores commonly used for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008; 14:504-12.
324. Smit C, Rosendaal FR, Vrekeamp I, Bröcker-Vriends A, Van Dijck H, Suurmeijer TP, et al. Physical condition, longevity, and social performance of Dutch haemophiliacs, 1972-85. *Br Med J* 1989; 298:235-8.
325. Sohail MT, Akhtar ZM. Management of joint soft tissue, contractures in haemophilic patients. En: Sohail MT, Heijnen L, eds. *Comprehensive Haemophilia Care in Developing Countries*, Feroz Sons (PVT) Ltd, Lahore, 2001:166-77.
326. Soler R, López-Fernández F, Rodríguez E, Marini M. Hemophilic arthropathy. A scoring system for magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2002; 12: 836-43.
327. Stein H, Duthie RB. The pathogenesis of chronic haemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Br* 1981; 63: 601-9.
328. Stephensen D, Drechsler W, Winter M, Scott O. Comparison of biomechanical gait parameters of young children with haemophilia and those of age-matched peers. *Haemophilia* 2009; 15:509-18.
329. Stephensen D, Tait RC, Brodie N, Collins P, Cheal R, Keeling D, et al. Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2009; 15:1210-4.

330. Stevenson AC, Bedford J, Hill AG, Hill H. Chromosome damage in patients who have had intra-articular injections of radioactive gold. *Lancet* 1971; 1:837-9.
331. Stevenson AC, Bedford J, Dolphin GW, Purrott RJ, Lloyd DC, Hill AG, et al. Cytogenetic and scanning study of patients receiving intra-articular injections of gold-198 and yttrium-90. *Ann Rheum Dis* 1973; 32:112-23.
332. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* 2010; 16:20-32.
333. Storti E, Traldi A, Tosatti E, Davoli PG. Synovectomy for haemophilic haemarthrosis. *Lancet* 1968; 2:572.
334. Street AM, Ekert H. Haemophilia: darkest hours before the dawn. *Med J Aust* 1996; 164:453-5.
335. Su Y, Konzal S, Lail A, Donfield S, Wong W, Gomperts E. Long term major joint outcomes in adults with severe haemophilia. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2):83 (Abstract 18 FP 534).
336. Sultan Y. Prevalence of inhibitors in a population of 3435 hemophilia patients in France. French Hemophilia Study Group. *Thromb Haemost* 1992; 67:600-2.
337. Swanton MC. Haemophilic arthropathy in dogs. *Lab Invest* 1959; 8:1269-73.
338. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, Rivolta GF, Santero C, Rossetti G, et al. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia* 2008; 14:945-51.
339. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10:118-33.
340. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, Mulder K, Rivard GE, St-Louis J, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009; 15:227-39.

341. Thomas S, Assi P, Marycel B, Correa M, Liberato W, Brito V. Yttrium 90-hydroxyapatite, a new radioisotope for chronic synovitis in hemophilia. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):77 (Abstract 12 FP 38).
342. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, Barboza M, Perri MLP, Land MGP, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia* 2010; 16:1-6.
343. Tiktinsky R, Falk B, Heim M, Martinovitz U. The effect of resistance training on the frequency of bleeding in haemophilia patients: a pilot study. *Haemophilia* 2002; 8:22-7.
344. Tiktinsky R, Heim M, Amit Y, Martinowitz U. The use of dynamic extension splinting for the reduction of flexion contractures. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2):106 (Abstract 22 PO 699).
345. Tiktinsky R, Chen L, Narayan P. Electrotherapy: yesterday, today and tomorrow. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 5):126-31.
346. Triantafyllou SJ, Hanks GA, Handal JA, Greer RB 3rd. Open and arthroscopic synovectomy in hemophilic arthropathy of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 1992; 283:196-204.
347. Tsailas PG, Wiedel JD. Arthrodesis of the ankle and subtalar joints in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010; 16:822-31.
348. Türkkan E, G. Aydogan, Z. Salcioglu, F. Pekun, M. Altun, T. Ozulker, et al. Radiosynovectomy with Yttrium 90 and Rhenium-186 in Turkish children and young adults with hemophilia. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):82 (Abstract 12 PO 78).
349. Türkmen C, Zülflkar B, Taser O, Tokmak H, Kılıçoğlu O, Mudun A, et al. Radiosynovectomy in hemophilic synovitis: correlation of therapeutic response and blood-pool changes. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20:363-70.
350. Türkmen C, Ozturk S, Unal SN, Zulfikar B, Taser O, Sanli Y, et al. Monitoring the genotoxic effects of radiosynovectomy with Re-186 in paediatric age group undergoing therapy for hameophilic synovitis. *Haemophilia* 2007; 13:57-64.

351. Tusell JM, Magallón M. Profilaxis primaria. Ventajas e inconvenientes. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1997; 10 (Supl 1):42-6.
352. Tusell JM. Hemophilia and infection. *Med Clin (Barc)* 1997; 108:658-62.
353. Valentino LA. Secondary prophylaxis therapy: what are the benefits, limitations and unknowns? *Haemophilia* 2004; 10:147-57.
354. Valentino LA, Hakobyan N. Histological changes in murine haemophilic synovitis: a quantitative grading system to assess blood-induced synovitis. *Haemophilia* 2006; 12:654-62.
355. Valentino LA, Gruber F, Hakobyan N, Enockson C, Han W. Primary human synovial cells proliferate in response to haemoglobin and whole blood. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 2): P-W-106.
356. Valentino LA, Hakobyan N, Rodriguez N, Hoots WK. Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 3):10-3.
357. Valentino LA, Carcao M, Mathew P, Leissinger CA, Berntorp E, Blanchette V, et al. The application of bypassing-agent prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitors: a meeting report. *Haemophilia* 2009; 15:959-65.
358. Valentino LA. Controversies regarding the prophylactic management of adults with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2009; 15 (Suppl 2):5-22.
359. Valentino LA. The benefits of prophylactic treatment with APCC in patients with haemophilia and high-titre inhibitors: a retrospective case series. *Haemophilia* 2009; 15:733-42.
360. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, Gallach JE, Pérez S, Querol F. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010; 16:155-61.
361. Van Creveld S, Hoedemaker PJ, Kingma MJ, Wagenvoort CA. Degeneration of joints in haemophiliacs under treatment by modern methods. *J Bone Joint Surg Br* 1971; 53:296-302.

362. Van Den Berg HM, Dunn A, Fischer K, Blanchette VS. Prevention and treatment of musculoskeletal disease in the haemophilia population: role of prophylaxis and synovectomy. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 3):159-68.
363. Van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Scheibel E, Ingerslev J, van den Berg HM. Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands *Br J Haematol* 2005; 130:107-12.
364. Van Gebderen FR, van Meeteren NLU, Heijnen L, van Den Berg HM, Helders PJM. The use of a disability model in haemophilia research. *Haemophilia* 2005; 11:472-80.
365. Van Genderen F, van Meeteren N, van Den Berg M, Helders P. Functional limitations and disability in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2):80-90.
366. Van Genderen FR, Fischer K, Heijnen L, de Kleijn P, van den Berg HM, Helders PJ, et al. Pain and functional limitations in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2006; 12:147-53.
367. Verma N, Valentino LA, Chawla A. Arthroscopic synovectomy in haemophilia: indications, technique and results. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 3):38-44.
368. Vicente V, García MD, Pérez E, Fernández MC, Sánchez I. Las proteínas plasmáticas de acción hemostática. Obtención a partir de plasma humano y fuentes alternativas. *Haematologica* 1998; 83(Suppl 1):201-13.
369. Vidal F, Farssac E, Altisent C, Puig L, Gallardo D. Factor IX gene sequencing by a simple and sensitive 15-hour procedure for haemophilia B diagnosis: identification of two novel mutations. *Br J Haematol* 2000; 111:549-51.
370. Von Mackensen S. Quality of life and sports activities in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 2):38-43.
371. Wallny T, Brackmann HH, Semper H, Schumpe G, Effenberger W, Hess L, et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of haemophilic arthropathy of the knee. Clinical, radiological and sonographical assessment. *Haemophilia* 2000; 6:566-70.



372. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J. Osteoporosis in haemophilia – an underestimated comorbidity?. *Haemophilia* 2007;13:79-84.
373. Wen FQ, Jabbar AA, Chen YX, Kazarian T, Patel DA, Valentino LA. c-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide. *Blood* 2002; 100:912-6.
374. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy for chronic hemophilic synovitis of the knee. *Arthroscopy* 1985; 1:205-9.
375. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy of the knee in hemophilia: 10-to-15 year followup. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 328:46-53.
376. Williams MD, Cohen BJ, Beddall AC, Pasi KJ, Mortimer PP, Hill FG. Transmission of human parvovirus B19 by coagulation factor concentrates. *Vox Sang* 1990; 58:177-81.
377. Wittmeier K, Mulder K. Enhancing lifestyle for individuals with haemophilia through physical activity and exercise: the role of physiotherapy. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 2):31-7.
378. Yu W, Lin Q, Guermazi A, Yu X, Shang W, Zhu H, Meng W, et al. Comparison of radiography, CT and MR imaging in detection of arthropathies in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2009; 15:1090-6.
379. Zanetti AR, Zappa A. Emerging and re-emerging infections at the turn of the Millennium. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 1):7-12.
380. Zhong H, Roy RR, Siengthai B, Edgerton VR. Effects of inactivity on fiber size and myonuclear number in rat soleus muscle. *J Appl Physiol* 2005; 99:1494-9.
381. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, Pazmino-Canizares J, Stain AM, et al. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia* 2007;13:293-304.





## Glosario de abreviaturas

ADN: ácido desoxiribonucleico  
AH: artropatía hemofílica  
AINE: anti-inflamatorio no esteroideo  
AR: artritis reumatoide  
AVD: actividades de la vida diaria  
BA: balance articular  
BM: balance muscular  
CCPa: complejo protrombínico activado derivado del plasma (CCPa)  
COX-2: ciclo-oxigenasa-2  
D.C.: después de Cristo  
DDAVP: 1-deamino-8-D-arginina vasopresina  
dl: decilitro  
EVA: escala analógica visual  
FIIa: factor II activado (trombina)  
FV: factor V  
FVa: factor V activado  
FVIII: factor VIII  
FVIIIa: factor VIII activado  
FIX: factor IX  
FIXa: factor IX activado  
FX: factor X  
FX a: factor X activado  
FXIII: factor XIII  
FvW: factor von Willebrand  
FT: factor tisular  
HJHS: *Hemophilia Joint Health Score*  
HA: hidroxiapatita  
Kg: kilogramo  
IL-1: interleucina 1  
IL-6: interleucina 6  
IPSG: *Internacional Prophylaxis Study Group*  
ITI: inducción de inmunotolerancia

$\mu\text{g}$ : microgramo  
 ml: mililitro  
 mm: milímetro  
 nm: nanometro  
 MBq: megabequerelios  
 mCi: milicurios  
 MeV: megaelectrón-voltio  
 PMN: polimorfonucleares  
 rFVIIa: factor VII activado recombinante  
 RM: resonancia magnética  
 SNC: sistema nervioso central  
 SR: sinoviortesis radiactiva  
 SR-1: primera inyección del isótopo de la sinoviortesis radiactiva  
 SR-2: segunda inyección del isótopo de la sinoviortesis radiactiva  
 SR-3: tercera inyección del isótopo de la sinoviortesis radiactiva  
 TC: tomografía computarizada  
 TENS: electroestimulación analgésica transcutánea  
 TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa  
 UI: unidades Internacionales  
 US: ultrasonografía (ecografía)  
 VHC: virus de la hepatitis C  
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana  
 WFH: *World Federation of Hemophilia* (Federación mundial de la Hemofilia)  
<sup>198</sup>Au: Oro-198  
<sup>169</sup>Er: Erblio-169  
<sup>166</sup>Ho: Holmio-166  
<sup>32</sup>P: Fosforo-32  
<sup>186</sup>Re: Renio-186  
<sup>153</sup>Sm: Samario-153  
<sup>99m</sup>Tc: Tecnecio-99-metaestable  
<sup>90</sup>Y: Itrio-90

